

# PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-094721- -00000-0000  
Fec: 2006-09-20 17:12:53 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra. 11 PATENTE Y II  
Eve: 370 FASE NACIONAL  
Act 411 PRESENTACION Folio 6: 245

## FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

16/10/06

①

### SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

### SOLICITANTE (71)

Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN, Inglaterra.

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra.

Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

③

### REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐  
C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 39.690.713 TP 53.215

④

### INVENTOR(ES) (72)

Nombre: ~~CHRISTENSEN IV, Siegfried Benjamin~~, ~~COOK, Caroline Mary~~, ~~EDLIN, Christopher David~~, ~~JOHNSON, Martin Redpath~~, ~~JONES, Paul Spencer~~, ~~LIU, Zhao~~, ~~Mike~~, ~~Kristian~~, ~~SAYANI, Amyr~~, ~~Pyarali~~, ~~TRIVEDI, Naimisha y~~ ~~TRIVEDI, Lionel~~.

Dirección: GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY; GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 y GlaxoSmithKline, ZA de Courtaboeuf, 25 Avenue du Quebec, F-91940 Les Ulis.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América; Reino Unido; Canadá y Francia.

⑤

### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/003038

Fecha: 15/03/05

Publicación Internacional No. WO 2005/090352 A1

Fecha: 29/09/05

⑥

### Título (54)

**"COMPUESTO DE PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, Y SU USO COMO UN INHIBIDOR DE PDE4"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04 A61K31/437

⑧

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

16/03/04

14/03/05

(31) Número de Solicitud

0405893.9

0505214.7

⑨

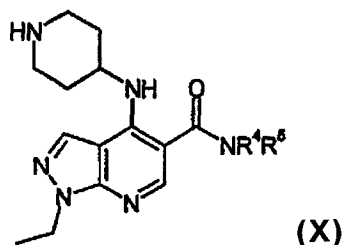
Comprobante de Pago No. 06-71,053

Fecha: 14 de Septiembre de 2006

con una amina de la fórmula  $R^3NH_2$  o una sal de la misma; o

(c) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (X) o una sal del mismo (por ejemplo, la sal de clorhidrato del mismo):

5



con un reactivo formador de urea capaz de convertir el grupo (4-piperidinil)-amino del compuesto de la Fórmula (X) en un grupo [(1-amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino;

10

y, en el caso de (a), (b), ó (c), opcionalmente convertir el compuesto de la Fórmula (I) en una sal del mismo, por ejemplo en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona: (g) un método para la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I), el cual comprende la conversión del compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, en la sal farmacéuticamente aceptable deseada del mismo.

15

La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, preparado mediante un método como se define en la presente.

20

En los compuestos que se pueden utilizar en los procesos sintéticos anteriores, un grupo o fracción de "alquilo" puede ser de cadena recta o ramificada. Los grupos alquilo, por ejemplo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o

25

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, que se pueden emplear incluyen alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo normal, butilo normal, pentilo normal, o hexilo normal, o cualesquiera isómeros ramificados de los mismos, tales como isopropilo, butilo terciario, butilo secundario, isobutilo, 3-metil-butan-2-ilo, 2-etil-butan-1-ilo, o similares.

10        Se pretende un significado correspondiente para "alcoxilo", "alquilenos", y términos similares derivados a partir de alquilo. Por ejemplo, "alcoxilo", tal como alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, y los derivados de oxilo de los alquilos enlistados anteriormente.

15        "Alquil-sulfonilo", tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, incluye metil-sulfonilo (metan-sulfonilo), etan-sulfonilo, y otros derivados a partir de los alquilos enlistados anteriormente. "Alquil-sulfoniloxilo", tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfoniloxilo, incluye metan-sulfoniloxilo (metil-sulfoniloxilo), etan-sulfoniloxilo, etc.

20        "Fluoro-alquilo" incluye los grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, o más sustituyentes de flúor, por ejemplo fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fluoro-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono o fluoro-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, tal como mono-fluoro-

metilo, difluoro-metilo, trifluoro-metilo, pentafluoro-etilo, 2,2,2-trifluoro-etilo ( $\text{CF}_3\text{CH}_2-$ ), 2,2-difluoro-etilo ( $\text{CHF}_2\text{CH}_2-$ ), 2-fluoro-etilo ( $\text{CH}_2\text{FCH}_2-$ ), etc.

“Fluoro-alcoxilo” incluye fluoro-alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono o fluoro-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono, tal como trifluoro-metoxilo, pentafluoro-etoxilo, monofluoro-metoxilo, difluoro-metoxilo, etc. “Fluoro-alquil-sulfonilo”, tal como fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-sulfonilo, incluye trifluoro-metan-sulfonilo, pentafluoro-etil-sulfonilo, etc.

Un átomo de halógeno (“halo”) presente en los compuestos, significa un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo (“flúor”, “cloro”, “bromo”, o “yodo”), en particular cloro, bromo, o yodo.

Cuando la memoria descriptiva menciona que el átomo o la fracción A está “enlazada” o “unida” al átomo o a la fracción B, significa que el átomo/la fracción A está directamente enlazada al átomo/la fracción B, usualmente por medio de un enlace covalente, o de un enlace covalente doble, y excluye que A esté indirectamente enlazado a B por medio de uno o más átomos/fracciones intermediarias (por ejemplo, excluye A-C-B); a menos que esté claro a partir del contexto que se pretenda otro significado.

### Usos Médicos

La presente invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse como una sustancia terapéutica activa en un mamífero, tal como en un ser humano. El compuesto o la sal puede ser para

94  
a5

utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades/condiciones descritas en la presente (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero, tal como un ser humano; o, por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de un deterioro cognoscitivo o depresión en un mamífero, tal como un ser humano); y/o, puede ser para utilizarse como un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4). "Terapia" puede incluir el tratamiento y/o la profilaxis.

10 El compuesto o la sal, por ejemplo, puede ser para utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica de la piel, tal como dermatitis atópica o psoriasis, en un mamífero, tal como un ser humano.

También se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento (por ejemplo, una composición farmacéutica) para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las enfermedades/condiciones descritas en la presente, en un mamífero, tal como un ser humano, por ejemplo para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica en un mamífero, tal como un ser humano, o, por ejemplo, para el tratamiento y/o la profilaxis de deterioro cognoscitivo o depresión en un mamífero.

También se proporciona un método de tratamiento y/o profilaxis de cualquiera de las enfermedades/condiciones descritas en la

d6

presente en un mamífero (por ejemplo un ser humano) que lo necesite, por ejemplo un método de tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, deterioro cognoscitivo, o depresión, en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo  
5 necesite, cuyo método comprende administrar al mamífero (por ejemplo al ser humano), una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se piensa que los inhibidores de fosfodiesterasa 4 son útiles en  
10 el tratamiento y/o la profilaxis de una variedad de enfermedades/condiciones, en especial enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, en mamíferos, tales como seres humanos, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y/o enfisema), dermatitis atópica,  
15 urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis, crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos,  
20 esclerosis múltiple, deterioro cognoscitivo (por ejemplo, en un trastorno neurológico tal como enfermedad de Alzheimer), depresión, o dolor (por ejemplo, dolor inflamatorio). La colitis ulcerativa y/o la enfermedad de Crohn son colectivamente referidas con frecuencia como enfermedad inflamatoria del intestino.

25 En el tratamiento y/o la profilaxis, la enfermedad inflamatoria

96  
97

y/o alérgica es de preferencia enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis, o dermatitis atópica en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano). De una manera más preferible, el tratamiento y/o la  
5 profilaxis es de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, psoriasis, o dermatitis atópica en un mamífero (por ejemplo, en un ser humano).

De una manera más preferible, el tratamiento y/o la profilaxis es de dermatitis atópica en un mamífero, tal como en un ser humano  
10 o en un cerdo, de preferencia en un ser humano, en particular en un ser humano de 21 años de edad o menos, por ejemplo de 18 años de edad o menos. Para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, de preferencia se emplea la administración tópica externa al mamífero, del compuesto de la Fórmula (I) o una  
15 sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, la administración tópica a la piel, por ejemplo, a la piel afectada por la dermatitis atópica). Para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica, normalmente no es adecuada la administración inhalada.

Se ha propuesto que la "dermatitis atópica" incluye dos sub-  
20 clases generales: (1) un tipo de dermatitis atópica "alérgica (extrínseca)", que se presenta generalmente en el contexto de sensibilización a los alergenios ambientales, y/o que está generalmente acompañada por niveles de IgE elevados en suero; y (2) un tipo de dermatitis atópica "no alérgica (intrínseca)",  
25 generalmente con poca o ninguna sensibilización detectable, y/o en

98

97  
98

general con niveles de IgE en suero normales o bajos (N. Novak y colaboradores, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, 112, 252-262; y T. C. Roos y colaboradores, *Drugs*, 2004, 64(23), 2639-2666, ver, por ejemplo, las páginas 2640-2641). Por consiguiente, el compuesto de  
5 la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica alérgica (extrínseca), y/o de dermatitis atópica no alérgica (intrínseca) en un mamífero (por ejemplo, un ser humano o un cerdo, de preferencia un ser humano).

10 La administración "tópica externa" significa la administración tópica a una parte corporal externa (es decir, excluyendo, por ejemplo, el pulmón o la boca, pero incluyendo los labios), de preferencia excluyendo el ojo.

La administración "tópica externa" de preferencia es la  
15 administración tópica a la piel, por ejemplo a la piel de un brazo, mano, pierna, pie, cabeza (por ejemplo, cara), cuello, y/o torso de un mamífero, tal como un ser humano. La administración tópica externa puede ser, por ejemplo, a las partes de la piel de un mamífero afectadas por, o susceptibles a, la dermatitis atópica.

20 Para el uso de los inhibidores de PDE4 en dermatitis atópica, ver, por ejemplo:

- J. M. Hanifin y colaboradores, "Type 4 phosphodiesterase inhibitors have clinical and in vitro anti-inflammatory effects in atopic dermatitis", *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 107(1), 51-56; que reporta  
25 reducciones de los parámetros inflamatorios en los pacientes con

99

93  
00

dermatitis atópica tratados con el inhibidor de PDE4, CP80,633 (ungüento al 0.5 por ciento, aplicación tópica dos veces al día);

- C. E. M. Griffiths y colaboradores, "Randomized comparison of the type 4 phosphodiesterase inhibitor cipamfylline cream, cream vehicle and hydrocortisone 17-butyrate cream for the treatment of atopic dermatitis", *Br. J. Dermatol.*, 2002, 147(2), 299-307, que reporta que la crema de cipamfilina (al 0.15 por ciento) es significativamente más efectiva que el vehículo, pero significativamente menos efectiva que la crema de 17-butirato de hidrocortizona (al 0.1 por ciento), en el tratamiento de los pacientes con dermatitis atópica;

- T. C. Roos y colaboradores, "Recent advances in treatment strategies for atopic dermatitis", *Drugs*, 2004, 64(23), 2639-2666 (ver, por ejemplo, la página 2657 y las referencias 201-209 en la misma);

- A. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473 (por ejemplo, ver la página 470); y

- H. J. Dyke y colaboradores, *Expert Opinion Invest. Drugs*, 2002, 11(1), 1-13 (por ejemplo, ver la página 7 y las referencias 74, 75, y 76 citadas en la misma);

y las referencias citadas en las referencias anteriores.

Para el uso de los inhibidores de PDE4, SB 207499 (cilomilast) y AWD 12-281 en modelos ratón del tipo alérgico de dermatitis, ver W. Bäumer y colaboradores, *Eur. J. Pharmacol.*, 2002, 446, 195-200, y W. Bäumer y colaboradores, *J. Pharmacy Pharmacol.*, 2003,

100

55,1107-1114.

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son efectivos en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por ejemplo, ver S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319; Z. Huang y colaboradores, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5:432-438; H. J. Dyke y colaboradores, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero de 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; A. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; A. M. Vignola, *Respiratory Medicine*, 2004, 98, 495-503; D. Spina, *Drugs*, 2003, 63(23), 2575-2594; y las referencias citadas en las publicaciones anteriormente mencionadas; y G. Krishna y colaboradores, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2004, 13(3), 255-267 (ver especialmente las páginas 259-261, y las referencias 102 a 111 y 201 en las mismas).

El inhibidor de PDE4, cilomilast (Ariflo<sup>MR</sup>), en 15 miligramos oralmente dos veces al día, parece mejorar el volumen de espiración forzada en 1s (FEV<sub>1</sub>) en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (C. H. Compton y colaboradores, *The Lancet*, 2001, Volumen 358, 265-270), y parece tener efectos anti-inflamatorios en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (E. Gamble y colaboradores, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, 976-982). Sobre el cilomilast, ver también R. D. Border y colaboradores, *Chest*, 2003, Volumen 124, Suplemento 4, página 170S (extracto), y J. D. Eddleston y colaboradores, *Am. J. Respir.*

100  
101

*Crit. Care Med.*, 2001, 163, A277 (extracto). El inhibidor de PDE4 (roflumilast), parece mostrar pequeñas mejoras en FEV<sub>1</sub> en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver B. J. Lipworth, *The Lancet*, 2005, 365, 167-175, y las referencias 49-50 en el mismo).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica con frecuencia se caracteriza por la presencia de una obstructiva al flujo de aire, debido a bronquitis crónica y/o enfisema (por ejemplo, S. L. Wolda, *Emerging Drugs*, 2000, 5(3), 309-319).

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son efectivos en el tratamiento de asma (por ejemplo, ver M. A. Gienbycz, *Drugs*, febrero de 2000, 59(2), 193-212; Z. Huang y colaboradores, *Current Opinion in Chemical Biology*, 2001, 5:432-438; H. J. Dyke y colaboradores, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero de 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; A. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466- 473; P. J. Barnes, *Nature Reviews - Drug Discovery*, octubre de 2004, 831-844; y las referencias citadas en las publicaciones anteriormente mencionadas).

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son efectivos en el tratamiento de rinitis alérgica (por ejemplo, ver B. M. Schmidt y colaboradores, *J. Allergy & Clinical Immunology*, 108(4), 2001, 530-536).

Se piensa que los inhibidores de PDE4 son efectivos en el

102

tratamiento de artritis reumatoide y esclerosis múltiple (por ejemplo, ver H. J. Dyke y colaboradores, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, enero de 2002, 11(1), 1-13; C. Burnouf y colaboradores, *Current Pharmaceutical Design*, 2002, 8(14), 1255-1296; y A. M. Doherty, *Current Opinion Chem. Biol.*, 1999, 3(4), 466-473; y las referencias citadas en estas publicaciones).

Se ha sugerido que los inhibidores de PDE4 tienen propiedades analgésicas, y por lo tanto, son efectivos en el tratamiento de dolor (A. Kumar y colaboradores, *Indian J. Exp. Biol.*, 2000, 38(1), 26-30).

En la invención, el tratamiento y/o la profilaxis puede ser de deterioro cognoscitivo, por ejemplo deterioro cognoscitivo en un trastorno neurológico, tal como enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, el tratamiento y/o la profilaxis puede comprender mejora cognoscitiva, por ejemplo en un trastorno neurológico. Ver, por ejemplo: H. T. Zhang y colaboradores, en: *Psychopharmacology*, junio de 2000, 150(3), 311-316, y *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2), 198-204; y T. Egawa y colaboradores, *Japanese J. Pharmacol.*, 1997, 75(3), 275-81.

Se ha sugerido que los inhibidores de PDE4, tales como rolipram, tienen propiedades antidepresivas (por ejemplo, J. Zhu y colaboradores, *CNS Drug Reviews*, 2001, 7(4), 387-398; O'Donnell, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2000, 9(3), 621-625; y H. T. Zhang y colaboradores, *Neuropsychopharmacology*, octubre de 2002, 27(4), 587-595; J. M. O'Donnell y H. -T. Zhang, *Trends Pharmacol. Sci.*, marzo de 2004, 25(3), 158-163; y T. E. Renau, *Curr. Opinion*

*Invest. Drugs*, 2004, 5(1),34-39).

Se ha sugerido la inhibición de PDE4 para el tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa y/o enfermedad de Crohn), ver K. H. Banner y M. A. Trevethick, 5 *Trends Pharmacol. Sci.*, agosto de 2004, 25(8), 430-436.

**Composiciones Farmacéuticas, Vías de Administración, y Dosificación.**

Para utilizarse en medicina, el compuesto o la sal de la presente invención se administra adecuadamente como una 10 composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona, en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente 15 aceptables.

La composición farmacéutica puede ser útil en el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las condiciones descritas en la presente, en particular dermatitis atópica en un mamífero, tal como un ser humano.

20 La invención también proporciona un método para la preparación de una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula (I), como se define en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables, comprendiendo el 25 método mezclar el compuesto o la sal con uno o más vehículos y/o

105  
104

excipientes farmacéuticamente aceptables.

La invención también proporciona una composición farmacéutica preparada mediante este método.

Los compuestos de la Fórmula (I), y/o la composición  
5 farmacéutica, se pueden administrar, por ejemplo, mediante administración tópica externa (por ejemplo, tópica a la piel), parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular), inhalada, o nasal.

De conformidad con lo anterior, la composición farmacéutica  
10 puede ser adecuada para (por ejemplo, se puede adaptar para) administración tópica externa (por ejemplo, tópica a la piel), parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular), inhalada, o nasal. La composición farmacéutica de preferencia es adecuada para administración inhalada, o más preferiblemente es  
15 adecuada para administración tópica externa (por ejemplo, tópica a la piel), por ejemplo a un mamífero, tal como un ser humano. La administración inhalada involucra la administración tópica al pulmón, por ejemplo mediante una composición en aerosol o en polvo seco.

Aunque el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo se  
20 puede administrar oralmente, en la actualidad no se piensa que la administración oral sea una vía de administración preferida. Esto se debe, sin pretender obligarnos por estos datos, a las pruebas preliminares que parecen indicar una baja exposición sistémica después de la administración oral del compuesto de la Fórmula (I)  
25 (forma de "base libre") a ratas, en un nivel de dosis de

105

104  
(105)

aproximadamente 1 miligramo del compuesto por kilogramo de peso corporal, cuando se formula en aproximadamente [10 por ciento de sulfóxido de dimetilo y 90 por ciento de PEG200/agua (proporción de 70:30 de PEG200:agua)].

5           La composición farmacéutica puede estar opcionalmente en una forma de dosis unitaria. Por ejemplo, la forma de dosis unitaria puede ser: (a) un recipiente de dosis sellado rompible o separable que contenga una composición farmacéutica inhalable en polvo seco (por ejemplo, una pluralidad de las cuales normalmente se disponen  
10           adentro de un dispositivo para inhalación adecuado); (b) un frasco, ampolleta, o jeringa llenada para administración parenteral, por ejemplo comprendiendo una solución o suspensión del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo adecuado, tal como un vehículo acuoso, o, por ejemplo, conteniendo una  
15           composición farmacéutica parenteral liofilizada (el frasco o la ampolleta se puede fabricar opcionalmente utilizando un proceso de soplado-llenado-sellado); o (c) (menos preferido), una tableta o cápsula para administración oral, por ejemplo para administración oral a un ser humano.

20           De una manera alternativa, la composición puede estar en una forma adecuada para la administración de diferentes cantidades de la composición, según sea deseado por el usuario, tal como una composición tópica externa untable o rociable, tal como una crema, un ungüento, un gel, o un líquido.

106

**Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración tópica externa.**

La composición farmacéutica de la invención de preferencia es adecuada para (por ejemplo, se puede adaptar para) administración  
5   tópica externa (por ejemplo, tópica a la piel), por ejemplo a un mamífero, tal como un ser humano. De una manera más preferible, la composición farmacéutica adecuada para administración tópica externa es para el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, tal como un ser humano.

10       "Administración tópica externa" se define anteriormente bajo la sección de "usos médicos". La administración tópica externa puede ser, por ejemplo, a las partes de la piel afectadas por, o susceptibles a, la enfermedad o condición, por ejemplo dermatitis atópica, en particular en un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que sufra  
15   de, o que sea susceptible a, la dermatitis atópica.

Una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo una composición farmacéutica tópica a la piel, por ejemplo, puede ser un ungüento, una crema (usualmente una composición farmacéutica de  
20   aceite en agua o de agua en aceite, normalmente una emulsión), un gel acuoso, o una microemulsión. La composición farmacéutica alternativamente puede ser una solución que contenga sulfóxido de dimetilo, tal como una solución de sulfóxido de dimetilo/acetona o una solución de sulfóxido de dimetilo/agua (sulfóxido de dimetilo =  
25   DMSO); se puede utilizar una solución que contenga sulfóxido de dimetilo para las pruebas experimentales con animales, pero

196  
104

normalmente no es deseable para utilizarse en seres humanos.

En la composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo un ungüento, o una composición de aceite en agua o de agua en aceite, el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, adecuadamente está presente en del 0.05 por ciento al 10 por ciento, de preferencia del 0.1 por ciento al 5 por ciento, más preferiblemente del 0.1 por ciento al 3 por ciento, todavía de una manera más preferible del 0.2 por ciento al 3 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 0.5 por ciento o aproximadamente el 2.5 por ciento), y todavía de una manera más preferible del 0.2 por ciento al 1.5 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 0.5 por ciento) en peso de la composición (peso/peso).

En una modalidad opcional, el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar opcionalmente en una forma de tamaños de partículas reducidos, por ejemplo obtenida u obtenible mediante micronización. Esto puede ser, por ejemplo, para utilizarse en una composición farmacéutica adecuada para (por ejemplo, que se adapte para) administración tópica externa (por ejemplo, tópica a la piel). Ver la sub-sección de reducción de tamaños de partículas que se encuentra más adelante, dentro de la sección de composiciones farmacéuticas inhalables, para mayores detalles.

Solubilidad acuosa: Un estudio preliminar tiene como objetivo estimar aproximadamente la solubilidad acuosa de los compuestos mediante (como un resumen aproximado): (i) crear una solución

108

107  
109

aproximadamente 10 mM del compuesto en sulfóxido de dimetilo, (ii) diluir una porción de esta solución en sulfóxido de dimetilo mediante la mezcla de aproximadamente 19 partes por volumen de regulador de suero regulado con fosfato (PBS) acuoso a un pH de 7.4, con una  
5 parte por volumen de la solución de sulfóxido de dimetilo aproximadamente 10 mM, (ii) "filtrar" la mezcla con la ayuda de centrifugación, y luego (iv) medir la concentración del compuesto disuelto en el "filtrado". Aunque está presente algo de sulfóxido de dimetilo (aproximadamente el 5 por ciento por volumen) en este  
10 "filtrado" del estudio de solubilidad, los resultados de este estudio preliminar (aproximadamente 60 microgramos del compuesto (I)/mililitro), parecen sugerir en general que el compuesto de la Fórmula (I) (en la forma de "base libre") tiene una solubilidad acuosa generalmente moderada a aproximadamente la temperatura  
15 ambiente.

Lipofilicidad: Se piensa que el compuesto de la Fórmula (I) (como la base libre) tiene un clogP (registro calculado del coeficiente de división de octanol/agua (P) de aproximadamente 2.5, sugiriendo una lipofilicidad moderada. Se cree que el compuesto de la Fórmula  
20 (I) (como la base libre) tiene un logD medido (D = coeficiente de distribución, en donde logD es en general log D corregido para la ionización) de aproximadamente 3.4 a un pH = 7.4, nuevamente sugiriendo una lipofilicidad modesta/moderada.

***Agentes solubilizantes y/o potenciadores de la penetración***  
25 ***en la piel:*** Una composición farmacéutica tópica externa, por

107

108  
109

ejemplo un ungüento o una crema de aceite en agua, o una crema de agua en aceite, de preferencia incluye un agente que actúa como un potenciador de la penetración en la piel para, y/o un solubilizante de, el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo. El agente  
5 potenciador de la penetración en la piel y/o solubilizante, por ejemplo, puede ser propilenglicol, monoetil-éter de dietilenglicol (por ejemplo, TRANSCUTOL<sup>MR</sup>), y/o caprocaproil-macrogol-glicéridos (por ejemplo, LABRASOL<sup>MR</sup>), de preferencia propilenglicol. El solubilizante y/o el potenciador de la penetración en la piel,  
10 adecuadamente no comprende sulfóxido de dimetilo. El solubilizante y/o el potenciador de la penetración en la piel de preferencia es tanto un solubilizante como un potenciador de la penetración en la piel, y/o adecuadamente está presente en del 0.5 por ciento al 50 por ciento, de preferencia del 5 por ciento al 50 por ciento, más  
15 preferiblemente del 7 por ciento al 30 por ciento, todavía más preferiblemente del 7 por ciento al 25 por ciento, y todavía de una manera muy preferible de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 20 por ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento o de aproximadamente el 20 por ciento), en peso de  
20 la composición (peso/peso).

El potenciador de la penetración en la piel es para suministrar el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo ("agente activo" o "fármaco") a través de la piel. También ayuda la solubilización del fármaco. Los agentes solubilizantes y/o potenciadores de la  
25 penetración en la piel idealmente deben (a) ser seguros y/o

110

tolerables, (b) tener un potencial tan bajo de irritación de la piel como sea posible, consistente con ser un potenciador efectivo de penetración en la piel, y (c) ser compatibles con el ingrediente farmacéutico activo. Observe que el agente de preferencia funciona tanto como un agente solubilizante, así como un agente potenciador de la penetración en la piel.

**Tensoactivos:** Una composición farmacéutica tópica externa, por ejemplo un ungüento o una crema de aceite en agua o una crema de agua en aceite, de preferencia incluye un tensoactivo (por ejemplo, como un emulsionante), por ejemplo para lograr la emulsión de las composiciones que tengan dos o más fases. El contenido de tensoactivo total, por ejemplo, puede ser del 0.3 por ciento al 20 por ciento, por ejemplo del 0.5 por ciento al 15 por ciento, o del 0.5 por ciento al 12 por ciento, o del 0.5 por ciento al 10 por ciento, o del 1 por ciento al 12 por ciento, o del 3 por ciento al 10 por ciento en peso de la composición (peso/peso). El tensoactivo, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: un éter de alquilo de 12 a 22 átomos de carbono de polioxilo (por ejemplo, un éter de alquilo de 14 a 20 átomos de carbono de polioxilo, tal como polioxil-cetil-éter o polioxil-estearil-éter (por ejemplo, presente en del 0.5 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, por ejemplo del 2.5 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, tal como de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 8 por ciento en peso/peso), monoestearato de glicerol (por ejemplo, Arlacel 165<sup>MR</sup>) (por ejemplo, presente en del 0.5 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, por

410  
III

ejemplo aproximadamente el 2 por ciento en peso/peso), monoestearato de sorbitán (por ejemplo, Span 60<sup>MR</sup>) (por ejemplo, presente en del 0.05 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, por ejemplo aproximadamente el 1 por ciento en peso/peso), alcohol cetílico y/o alcohol estearílico (por ejemplo, en donde el total de cualquier alcohol cetílico y cualquier alcohol estearílico presente es del 0.1 por ciento al 15 por ciento en peso/peso, por ejemplo del 1 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, tal como de aproximadamente el 2 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento en peso/peso), dodecil-sulfato de sodio (SDS) (por ejemplo, presente en del 0.3 por ciento al 2 por ciento en peso/peso, tal como aproximadamente el 1 por ciento en peso/peso). Polioxil-estearil-éter (steareth), que puede ser polioxil-2-estearil-éter (steareth 2) o polioxil-21-estearil-éter (steareth 21).

15        **Soluciones que contienen sulfóxido de dimetilo:** Una posible composición farmacéutica tópica externa es una solución del compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 2.5 por ciento en peso/peso, en un solvente que contenga sulfóxido de dimetilo, tal como en sulfóxido de dimetilo/acetona, o en sulfóxido de dimetilo/agua; por ejemplo, una solución del compuesto o de la sal presente en de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 2.5 por ciento en peso/peso en sulfóxido de dimetilo/acetona (1:1). Las soluciones que contienen sulfóxido de dimetilo, que con frecuencia son capaces de tener una

112

alta penetración en la piel, con frecuencia son buenas formulaciones pre-clínicas experimentales para utilizarse en animales, pero probablemente su irritación a la piel las hace en general menos adecuadas para utilizarse en seres humanos, tales como los  
5 pacientes, por ejemplo los pacientes de dermatitis atópica.

***Ungüentos y cremas (y fase de aceite):*** Una composición farmacéutica tópica externa puede ser un ungüento o una crema de aceite en agua o una crema de agua en aceite. El ungüento o la  
10 crema normalmente contiene una fase de aceite (una base de ungüento oleosa). La fase de aceite (la base de ungüento) típicamente comprende un aceite y/o una grasa, de preferencia de una consistencia adecuada para que se pueda untar en la piel.

De una manera preferible, se puede utilizar un aceite que comprenda o que sea parafina blanca blanda (petrolato blanco) y/o  
15 un aceite mineral (tal como parafina líquida). (El aceite mineral también se puede utilizar como un solubilizante y/o un emoliente). La parafina blanca blanda (petrolato blanco) puede ser de diferentes grados, por ejemplo (para el proveedor Penreco), grado Penreco Regent White, grado Penreco Snow White, o grado Penreco Ultima  
20 White, en particular una parafina blanca blanda de un alto punto de fusión (por ejemplo, del grado Penreco Ultima White). Se puede utilizar cera microcristalina o cera de abejas, o sustituto de cera de abejas, como un aceite/grasa en la fase de aceite.

De una manera alternativa o adicional, se pueden utilizar una o  
25 más grasas como los mono- ó di-alquil-ésteres de cadena recta o

ramificada, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, adipato de di-isopropilo, estearato de isocetilo, isoestearato de isoestearilo, oleato de decilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etil-hexilo, diéster de propilenglicol de los ácidos grasos de coco, o un éster mixto de ácido 2-etil-hexanoico con una  
5 mezcla de alcoholes cetílicos o estearílicos (por ejemplo, conocida como Crodamol CAP), en la fase de aceite (algunos de éstos también son solubilizantes y/o tensoactivos). Éstos se pueden utilizar solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas.

10 La fase de aceite (la base de ungüento oleosa), por ejemplo, puede estar presente en del 25 al 85 por ciento en peso/peso (por ejemplo, del 50 al 80 por ciento en peso/peso) en un ungüento (por ejemplo, emulsión o fase individual homogénea), en del 25 al 85 por ciento en peso/peso (por ejemplo del 35 al 70 por ciento en  
15 peso/peso) en una crema de agua en aceite (por ejemplo, emulsión), o en del 8 al 55 por ciento en peso/peso (por ejemplo, del 10 al 45 por ciento en peso/peso) en una crema de agua en aceite (por ejemplo, emulsión).

***Ungüentos de ejemplo:*** Una composición farmacéutica tópica  
20 externa de ejemplo es un ungüento que comprende:

- el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en del 0.1 por ciento al 5 por ciento en peso/peso (por ejemplo, del 0.1 por ciento al 3 por ciento en peso, o del 0.2 por ciento al 1.5 por ciento en  
25 peso/peso);

- una fase de aceite (base de ungüento oleosa) presente en del 25 por ciento al 99 por ciento en peso/peso, o del 25 por ciento al 85 por ciento en peso/peso, o del 50 por ciento al 80 por ciento en peso/peso (por ejemplo, la fase de aceite puede comprender petrolato blanco presente en del 25 al 75 por ciento en peso/peso, o del 45 al 75 por ciento en peso/peso, y comprendiendo opcionalmente también aceite mineral (por ejemplo, como solubilizante y emoliente) presente en del 2.5 por ciento al 15 por ciento en peso/peso, tal como del 4 por ciento al 12 por ciento en peso/peso);

- uno o más tensoactivos (por ejemplo, polioxil-estearil-éter), presentes en total en del 0.5 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, o del 3 por ciento al 10 por ciento en peso/peso; y

- uno o más agentes que actúen como un potenciador de la penetración en la piel (de preferencia que actúen tanto como un solubilizante, así como un potenciador de penetración en la piel, y/o de preferencia hidrofílicos, tales como propilenglicol) presentes en un total del 0.5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, tal como del 5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 7 por ciento al 30 por ciento en peso/peso; y

- opcionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, hidroanisol butilado), por ejemplo presentes en un total del 0.001 al 2 por ciento en peso/peso, tal como del 0.02 al 2 por ciento en peso/peso; y

- opcionalmente uno o más conservadores, por ejemplo

H4  
115

presentes en un total del 0.01 al 4 por ciento en peso/peso, tal como del 0.05 al 1 por ciento en peso/peso (por ejemplo, metilparabeno presente en del 0.05 al 2 por ciento en peso/peso, y/o propilparabeno presente en del 0.01 al 2 por ciento en peso/peso).

5           La composición de ejemplo anterior, incluyendo la "fase" de aceite y el potenciador de la penetración, opcionalmente puede ser una sola fase homogénea. Sin embargo, en una modalidad de la composición de ungüento de ejemplo anterior, por ejemplo cuando se utiliza propilenglicol u otro solubilizante hidrofílico y potenciador de la penetración, la fase de aceite (la base de ungüento oleosa) y una  
10           fase hidrofílica que contenga al solubilizante hidrofílico y al potenciador de la penetración (por ejemplo, la fase que contenga propilenglicol), se han emulsionado para formar una emulsión de ungüento.

15           Opcionalmente se pueden preparar composiciones de ungüento que tengan dos fases, utilizando un proceso de emulsión, en donde primero se preparan la fase hidrofílica (por ejemplo, la fase que contiene propilenglicol) y la fase de aceite en recipientes separados. La fase hidrofílica puede contener opcionalmente un potenciador de la penetración, tal como propilenglicol, y opcionalmente algo o todo  
20           el compuesto de la Fórmula (I) o sal del mismo. La fase de aceite puede contener opcionalmente un tensoactivo. Las temperaturas de ambas fases se mantienen a temperaturas elevadas, tales como de aproximadamente 55°C a 90°C, o de preferencia desde arriba de  
25           70°C a 90°C, siendo la temperatura de la fase de aceite

ME

suficientemente alta (por ejemplo, desde arriba de 70°C hasta 90°C) para fundir la fase de aceite. Mientras está caliente, se agrega una fase a la otra, con mezcla, por ejemplo utilizando una mezcladora de alto esfuerzo cortante, para efectuar la emulsión, de preferencia  
5 manteniendo la temperatura arriba de 70°C, tal como desde arriba de 70°C hasta 90°C. La emulsión de ungüento resultante se deja enfriar, por ejemplo de aproximadamente 15°C a 35°C, tal como de aproximadamente 18°C a 30°C, de preferencia mientras continúa la agitación, por ejemplo a velocidades más bajas. Entonces se puede  
10 dosificar opcionalmente la emulsión de ungüento desde el recipiente de fabricación, y se rellena en el empaque primario, por ejemplo tubos o bolsas.

De una manera opcional, un ungüento puede comprender una base de polietilenglicol, por ejemplo presente en del 25 al 98 por  
15 ciento en peso/peso, tal como del 50 al 95 por ciento en peso/peso, en lugar de, o así como con, una base de ungüento oleosa.

**Cremas:** Una composición farmacéutica tópica externa puede ser una crema, por ejemplo una crema de agua en aceite o una crema de aceite en agua. Algunas veces, las cremas pueden ser más  
20 fluidas que los ungüentos, algunas veces pueden proporcionar más humedad, y por consiguiente, en principio, en ciertos casos, pueden permitir tener una eficacia mejorada y/o buena en los pacientes con dermatitis atópica.

**Cremas de agua en aceite:** Éstas normalmente tienen un  
25 mayor contenido acuoso, comparándose con los ungüentos. De

preferencia, la crema de agua en aceite es una emulsión de crema de agua en aceite. Es decir, de preferencia, en la crema de agua en aceite, se han emulsionado una fase de aceite y una fase acuosa para formar una emulsión de crema de agua en aceite.

5           Una composición farmacéutica tópica externa de ejemplo es una crema de agua en agua (por ejemplo, emulsión en crema), la cual comprende:

          - el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en del 0.5 por  
10       ciento al 5 por ciento en peso/peso (por ejemplo, del 0.1 por ciento al 3 por ciento en peso/peso, o del 0.2 por ciento al 1.5 por ciento en peso/peso);

          - una fase de aceite (base de ungüento oleosa) presente en del 25 por ciento al 85 por ciento en peso/peso, o del 35 por ciento  
15       al 70 por ciento en peso/peso (por ejemplo, comprendiendo petrolato blanco presente en del 25 por ciento al 75 por ciento en peso/peso, o del 30 por ciento al 65 por ciento en peso/peso, y comprendiendo también opcionalmente aceite mineral (por ejemplo, como solubilizante y emoliente) presente en del 2.5 por ciento al 15 por  
20       ciento en peso/peso, o del 4 por ciento al 12 por ciento en peso/peso);

          - agua presente en del 2 por ciento al 30 por ciento en peso/peso, por ejemplo del 5 por ciento al 25 por ciento, o del 10 por ciento al 22 por ciento en peso/peso;

25           - uno o más tensoactivos (por ejemplo, polioxil-estearil-éter

117  
118

(presentes en un total del 0.5 por ciento al 12 por ciento en peso/peso, tal como del 3 por ciento a 10 por ciento en peso/peso); y

- uno o más agentes que actúen como un potenciador de la penetración en la piel (que actúen de preferencia tanto como un solubilizante, así como un potenciador de la penetración en la piel, y/o de preferencia hidrofílicos, tales como propilenglicol), presentes en total en del 0.5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, tal como del 5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 7 por ciento al 30 por ciento en peso/peso; y

- opcionalmente uno o más antioxidantes (por ejemplo, hidroxianisol butilado), por ejemplo presentes en total en del 0.001 al 2 por ciento en peso/peso, tal como del 0.02 al 2 por ciento en peso/peso; y

- opcionalmente uno o más conservadores, por ejemplo presentes en total en del 0.01 al 4 por ciento en peso/peso, tal como del 0.05 al 1 por ciento en peso/peso (por ejemplo, metilparabeno presente en del 0.05 al 2 por ciento en peso/peso, y/o propilparabeno presente en del 0.01 al 2 por ciento en peso/peso).

**Cremas de aceite en agua:** Estas normalmente tienen un mayor contenido acuoso, comparándose con los ungüentos y las cremas de agua en aceite. De preferencia, la crema de aceite en agua es una emulsión de crema de aceite en agua. Es decir, de preferencia, en la crema de aceite en agua, se han emulsionado una fase de aceite y una fase acuosa para formar una emulsión de crema de aceite en agua.

119

Las cremas de aceite en agua preferibles son las cremas de alta oclusión, en donde, después de la administración tópica a la piel, se reduce o se limita la pérdida de humedad desde la piel y/o desde la crema, por medio de un cubrimiento suficientemente alto de la piel, y/o mediante la provisión de una barrera suficiente en el sitio de la aplicación.

De una manera preferible, la crema de aceite en agua contiene uno o más emolientes (agentes hidratantes), tales como siliconas (por ejemplo, dimeticona, por ejemplo dimeticona 360 ó dimeticona 20), una cera de alta viscosidad, tal como una cera microcristalina, y/o aceite mineral. También se prefiere un contenido de agua suficientemente alto, por ejemplo en donde el agua esté presente en del 15 por ciento al 60 por ciento en peso/peso, del 20 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 25 por ciento al 40 por ciento en peso/peso.

Una composición farmacéutica tópica externa de ejemplo es una crema de aceite en agua (por ejemplo, emulsión de crema), la cual comprende:

- el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, presente en del 0.1 por ciento al 5 por ciento en peso/peso (por ejemplo, del 0.1 por ciento al 3 por ciento/peso, o del 0.2 por ciento al 1.5 por ciento/peso);

- una fase de aceite (base de ungüento oleosa), que contenga uno o más ingredientes capaces de actuar como emolientes, estando la fase de aceite presente en del 5 por ciento al

HA  
ho

60 por ciento en peso/peso, o de preferencia del 20 por ciento al 60 por ciento en peso/peso, o del 30 por ciento al 60 por ciento en peso/peso, o de una manera muy preferible del 30 por ciento al 55 por ciento en peso/peso;

5           -       agua presente en del 12 por ciento al 75 por ciento en peso/peso, o del 15 por ciento al 75 por ciento en peso/peso, o del 15 por ciento al 60 por ciento en peso/peso, de preferencia del 15 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 20 por ciento al 40 por ciento en peso/peso;

10           -       uno o más tensoactivos presentes en total en del 0.5 por ciento al 12 por ciento en peso/peso, por ejemplo del 3 por ciento al 10 por ciento en peso/peso; y

              -       uno o más agentes que actúen como un potenciador de la penetración en la piel (que actúen de preferencia tanto como un solubilizante, así como un potenciador de la penetración en la piel, y/o de preferencia hidrofílicos, tales como propilenglicol), presentes en total del 0.5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, de preferencia del 5 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 7 por ciento al 25 por ciento en peso/peso; y

20           -       opcionalmente uno o más solubilizantes (por ejemplo, miristato de isopropilo), por ejemplo presentes en del 0.5 por ciento al 20 por ciento en peso/peso, por ejemplo del 3 al 12 por ciento en peso/peso; y

              -       opcionalmente uno o más reguladores del pH (por ejemplo ácido cítrico y/o fosfato de sodio dibásico), por ejemplo presentes en

HA

total en del 0.05 al 5 por ciento en peso/peso.

En la composición de crema de aceite en agua de ejemplo anterior, la fase de aceite de preferencia comprende aceite mineral (por ejemplo, como emoliente y solubilizante) presente en del 15 por ciento al 50 por ciento en peso/peso, o del 20 por ciento al 45 por ciento en peso/peso, y/o comprende una cera de alta viscosidad, tal como cera microcristalina (por ejemplo, como emoliente) presente en del 5 por ciento al 25 por ciento en peso/peso, tal como del 8 por ciento al 15 por ciento en peso/peso, y/o comprende una silicona (tal como dimeticona, por ejemplo dimeticona 360 ó dimeticona 20, por ejemplo como emoliente) presente en del 0.5 por ciento al 20 por ciento, tal como del 0.5 por ciento al 10 por ciento, o del 1 por ciento al 5 por ciento en peso.

En la composición de crema de aceite en agua de ejemplo anterior, el uno o más tensoactivos de preferencia comprenden: monoestearato de glicerol presente en del 0.5 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, y/o monoestearato de sorbitán presente en del 0.05 por ciento al 10 por ciento en peso/peso, y/o [alcohol cetílico y/o alcohol estearílico] presente en total en del 0.1 por ciento al 15 por ciento, o del 1 al 10 por ciento en peso/peso.

Las emulsiones en crema, por ejemplo las emulsiones en crema de agua en aceite o de aceite en agua, se pueden preparar mediante un proceso en donde se prepara una fase acuosa, por ejemplo se prepara antes de la emulsión. La fase acuosa normalmente contiene agua y un solubilizante y/o potenciador de la penetración en la piel,

121  
122

tal como propilenglicol, y opcionalmente contiene algo o todo el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo, y/u opcionalmente contiene un tensoactivo. La fase de aceite, por ejemplo que contiene petrolato blanco y/o aceite mineral, y/o que contiene opcionalmente un tensoactivo, se puede preparar en un recipiente separado. Las temperaturas de ambas fases se mantienen a temperaturas elevadas, tales como de aproximadamente 55°C a 90°C, o de preferencia desde arriba de 70°C hasta 90°C, siendo la temperatura de la fase de aceite suficientemente alta (por ejemplo, desde arriba de 70°C hasta 90°C) para fundir la fase de aceite. Mientras está caliente, se agrega una fase a la otra con mezcla, por ejemplo utilizando una mezcladora de alto esfuerzo cortante, para efectuar la emulsión, de preferencia manteniendo la temperatura arriba de 70°C, tal como desde arriba de 70°C hasta 90°C. La emulsión resultante se deja enfriar, por ejemplo de aproximadamente 15°C a 35°C, tal como de aproximadamente 18°C a 30°C, de preferencia mientras continúa la agitación, por ejemplo a temperaturas más bajas. Entonces la emulsión en crema opcionalmente se puede dosificar desde el recipiente de fabricación, y se puede rellenar en el empaque primario, por ejemplo tubos o bolsas.

Típicamente, una composición farmacéutica de la invención adecuada para administración tópica externa se puede administrar una vez al día, dos veces al día, o más de dos veces al día, a las partes corporales externas, por ejemplo sobre la piel, tal como en el sitio de la piel enferma, por ejemplo la piel que sufra de dermatitis

123

atópica.

**Composiciones farmacéuticas inhalables e intranasales, y reducción de los tamaños de partículas.**

5 Las composiciones adecuadas para (por ejemplo, que se adaptan para) administración nasal o inhalada, se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles, o polvos secos.

10 Las formulaciones en aerosol, por ejemplo para la administración inhalada, pueden comprender una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un solvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones en aerosol se pueden presentar en cantidades individuales o de múltiples dosis, en una forma estéril en un recipiente sellado, el cual puede tomar la forma de un cartucho o repuesto para utilizarse con un dispositivo atomizador o inhalador. De una manera alternativa, el recipiente  
15 sellado puede ser un dispositivo de dosificación unitaria, tal como un inhalador nasal de una sola dosis, o un dosificador de aerosol adaptado con una válvula medidora (inhalador de dosis medida), que se pretenda para desecharse una vez que se haya agotado el contenido del recipiente.

20 Cuando la forma de dosificación comprende un dosificador de aerosol, de preferencia contiene un propelente adecuado bajo presión, tal como aire comprimido, dióxido de carbono, o un propelente orgánico, tal como un cloro-fluoro-carbono (CFC), o de una manera más preferible un hidrofluoro-carbono (HFC). Los  
25 propelentes de cloro-fluoro-carbono adecuados incluyen dicloro-

123  
124

difluoro-metano, tricloro-fluoro-metano, y dicloro-tetrafluoro-etano. Los propelentes de hidrofluoro-carbono adecuados incluyen 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-propano y 1,1,1,2-tetrafluoro-etano. Las formas de dosificación en aerosol pueden también tomar la forma de un atomizador de bomba.

**Reducción de los tamaños de partículas:** Para las composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo, que se adaptan para) la administración inhalada, se prefiere que el compuesto la sal de la Fórmula (I) esté en una forma de tamaños de partículas reducidos. La forma de tamaños reducidos, por ejemplo, se puede obtener mediante micronización. La micronización normalmente involucra someter al compuesto/sal a fuerzas de colisión y/o abrasión en una corriente de aire circular de flujo rápido o espiral/en forma de vórtex, que incluye con frecuencia un componente ciclónico. El tamaño de partículas preferible del compuesto o la sal de tamaños reducidos (por ejemplo, micronizado), se define mediante un valor D50 de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 micras, por ejemplo de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 micras (por ejemplo, medidas utilizando difracción de láser). Por ejemplo, es preferible que el compuesto la sal de la Fórmula (I) tenga un tamaño de partículas definido por: una D10 de aproximadamente 0.3 a aproximadamente 3 micras (por ejemplo, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2 micras, o de aproximadamente 1 micra), y/o una D50 de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 micras, o de aproximadamente 1 a

125

124  
175

aproximadamente 7 micras (por ejemplo, de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 micras, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 micras), y/o una D90 de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 micras, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 20 micras, o de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 micras (por ejemplo, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 micras, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 micras); por ejemplo, medidas utilizando difracción de láser.

10            En las mediciones de tamaños de partículas, D90, D50, y D10, significan respectivamente que el 90 por ciento, el 50 por ciento, y el 10 por ciento del material es menor al tamaño en micras especificado. D50 es el tamaño de partícula promedio. DV90, DV50, y DV10, respectivamente, significan que el 90 por ciento, el 50 por ciento, y el 10 por ciento por volumen del material es menor al tamaño en micras especificado. DM90, DM50, y DM10, respectivamente, significan que el 90 por ciento, el 50 por ciento, y el 10 por ciento en peso del material es menor al tamaño en micras especificado.

20            La medición con difracción de láser del tamaño de las partículas, puede utilizar un método seco (en donde una suspensión del compuesto/sal en un flujo de aire cruza el haz de láser), un método húmedo [en donde una suspensión del compuesto/sal en un medio de dispersión líquido, tal como iso-octano o (por ejemplo, si el compuesto es soluble en iso-octano), Tween 80 al 0.1 por ciento en

25

126

125  
1/10

agua, cruza el haz de láser]. Con la difracción de láser, el tamaño de partículas de preferencia se calcula utilizando el cálculo de Fraunhofer; y/o de preferencia se utiliza un aparato Malvern Mastersizer ó Sympatec para la medición. Por ejemplo, la medición

5 del tamaño de partículas y/o el análisis mediante difracción de láser, puede utilizar cualquiera o todos (de preferencia todos) los siguientes: una versión de lecho largo del Malvern Mastersizer, un medio de dispersión de Tween 80 al 0.1 por ciento en agua, una

10 velocidad de agitación de aproximadamente 1,500 revoluciones por minuto, sonicación de aproximadamente 3 minutos antes de la dispersión final y el análisis, un lente 300 RF (Reverse Fourier), y/o el cálculo de Fraunhofer con el software Malvern.

Para un ejemplo no limitante a escala pequeña de la micronización, ver el Ejemplo de Micronización más adelante en la

15 presente.

**Composiciones inhalables en polvo seco:** Para las composiciones farmacéuticas adecuadas para (por ejemplo, que se adaptan para) la administración inhalada, la composición farmacéutica, por ejemplo, puede ser una composición inhalable en

20 polvo seco. Esta composición puede comprender una base de polvo, tal como lactosa o almidón, el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo (de preferencia en una forma de tamaños de partículas reducidos, por ejemplo en una forma micronizada), y opcionalmente un agente ternario tal como L-leucina, manitol, trehalosa, estearato

25 de magnesio, y/o octa-acetato de celobiosa (por ejemplo el isómero

127

126  
177

alfa-D del octa-acetato de celobiosa, por ejemplo disponible en Aldrich). Para el octa-acetato de celobiosa y la estabilidad al almacenamiento, ver la Publicación Internacional Número WO 03/088943.

- 5 De una manera preferible, la composición inhalable en polvo seco comprende una mezcla de polvo seco de lactosa y el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo. La lactosa de preferencia es hidrato de lactosa, por ejemplo monohidrato de lactosa, y/o de preferencia es una lactosa de grado de inhalación y/o de grado fino.
- 10 De preferencia, el tamaño de partículas de la lactosa se define por el 90 por ciento o más (por peso o por volumen) de las partículas de lactosa que son menores a 100 micras (micrómetros) (por ejemplo, de 10 a 1,000 micras, por ejemplo de 30 a 1,000 micras) de diámetro, y/o el 50 por ciento o más de las partículas de lactosa que
- 15 son menores a 500 micras (por ejemplo, de 10 a 500 micras) de diámetro. De una manera más preferible, el tamaño de partículas de la lactosa se define por el 90 por ciento o más de las partículas de lactosa que son menores a 300 micras, por ejemplo de 10 a 300 micras, por ejemplo de 50 a 300 micras (de diámetro, y/o el 50 por
- 20 ciento o más de las partículas de lactosa que son menores a 100 micras de diámetro. De una manera opcional, el tamaño de partículas de la lactosa se define por el 90 por ciento o más de las partículas de lactosa que son menores a 100-200 micras de diámetro, y/o el 50 por ciento o más de las partículas de lactosa que son menores a 40-
- 25 70 micras de diámetro. Es adecuado que aproximadamente el 3 a

128

127  
178

aproximadamente el 30 por ciento (por ejemplo, aproximadamente el 10 por ciento) (por peso o por volumen) de las partículas sean menores de 50 micras o menores de 20 micras de diámetro. Por ejemplo, sin limitación, la lactosa de grado de inhalación adecuada es la lactosa E9334 (10 por ciento de finos) (Borculo Domo

5 Ingredientes, Hanzeplein 25, 8017 JD Zwolle, Holanda).

En la composición inhalable en polvo seco, el compuesto de la Fórmula (I) o la sal del mismo, por ejemplo, puede estar presente en de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 70 por

10 ciento (por ejemplo, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 50 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 5 por ciento a aproximadamente el 40 por ciento, por ejemplo de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 30 por ciento) en peso de la composición.

15 Un ejemplo no limitante ilustrativo de una composición inhalable en polvo seco se da en los Ejemplos de Composición que se encuentran más adelante.

**Dispositivos para inhalación de polvo seco:** De una manera opcional, en particular para las composiciones inhalables en polvo

20 seco, una composición farmacéutica para su administración inhalada, se puede incorporar en una pluralidad de recipientes de dosis sellados (por ejemplo, conteniendo la composición de polvo seco) montados longitudinalmente en una tira o listón adentro de un dispositivo para inhalación adecuado. El recipiente se puede romper

25 o se puede separar sobre demanda, y se puede administrar la dosis,

129

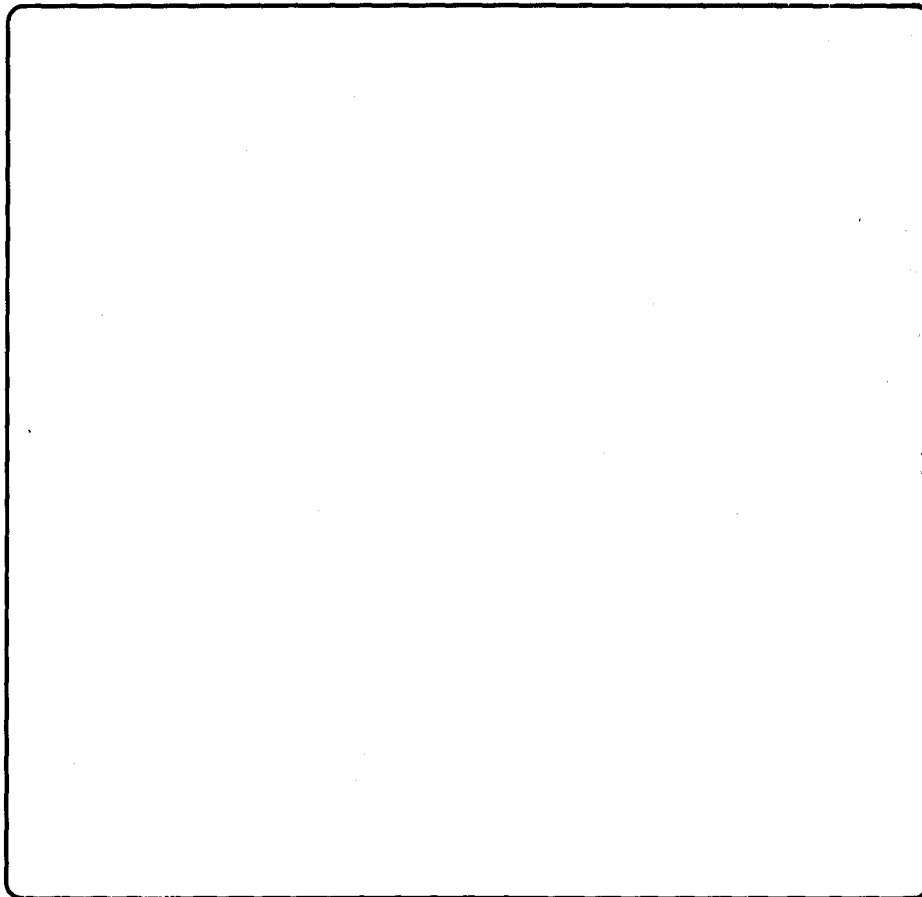
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

IMP. 53.210

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad: 06-094721-00000-0000  
Fec: 2006-09-20 17:12:55 Dep. 2020 NUECREACIONES  
Tra: 11 PATENTE(YII)  
Eve: 378 FASENACIONAL  
Act: 411 PRESENTACION  
Folios: 245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 71,053  
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2006

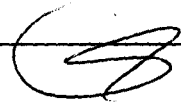
\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|--------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 45285109 | 14/09/2006 | 9,205,000.00 |

\*\*\*\*\* C O N C E P T O \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00     |
|       |                         | TOTAL :                             | \$ 463,000.00  |

SGN: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

2

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

  
ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

13

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440  
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO  
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.  
Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

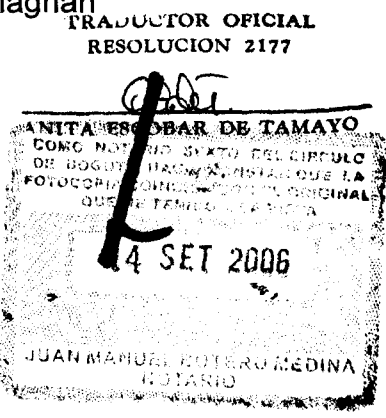
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)  
Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

- 1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Martin E Buchner
- 3. actuando como Notario Público
- 4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

- 5. en Londres
- 6. el 26 de agosto de 2004
- 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
- 8. Número G499865
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan

26 AUG 2004  
REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE  
SECRETARÍA DE ESTADO  
ASUNTOS EXTERIORES  
26 AUG 2004  
REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE  
SECRETARÍA DE ESTADO  
ASUNTOS EXTERIORES



Exteriores y del Commonwealth

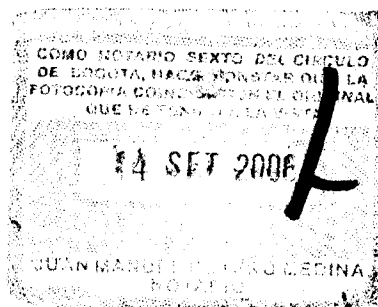
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL  
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo  
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

**CERTIFICO:**

**QUE** es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

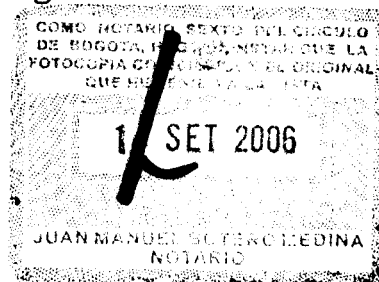
**QUE** el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

**Y QUE** los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

**Y PARA QUE CONSTE** donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.



**Martin Emil BUCHNER**  
Notario Público de Londres, Inglaterra



**APOSTILLE**

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland  
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**  
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**  
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G499865**

9. Stamp: **14 SET 2004**
10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford Middlesex UB6 0NN  
Inglaterra**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los asuntos relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House  
Berkeley Avenue  
Greenford Middlesex UB6 0NN  
Great Britain**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

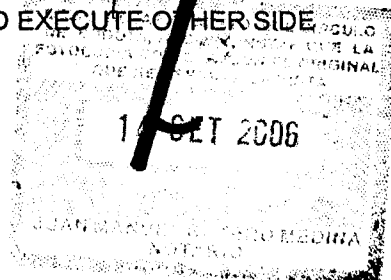
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

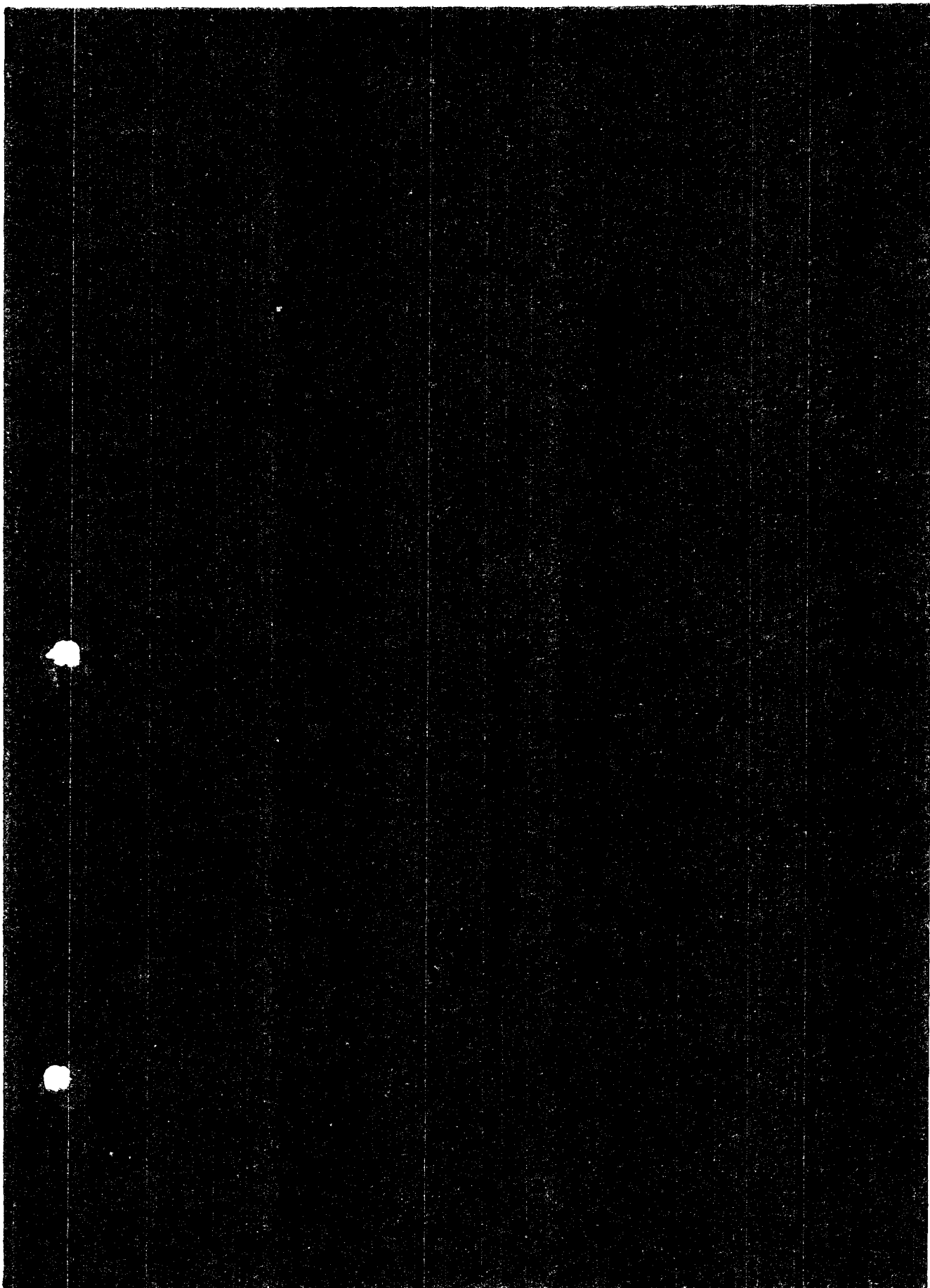
We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and  
Authorised Official  
NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE





10

|                                                                                                                                      |                    |                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA |                    | <b>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</b><br><b>DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES</b><br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT                                                                                                 |           |
| (21) N° de solicitud: 06 - 94721                                                                                                     |                    | (51) Int Cl: C07D 487/04                                                                                                                                                                                                                                      |           |
| (22) Fecha de solicitud: 20-09-06                                                                                                    |                    | (71) Solicitante(s): GLAXO GROUP LIMITED                                                                                                                                                                                                                      |           |
| (30) Prioridad                                                                                                                       | (31) No. Prioridad | (32) Fecha                                                                                                                                                                                                                                                    | (33) País |
|                                                                                                                                      | 0405893.9          | 16-03-04                                                                                                                                                                                                                                                      | GB        |
|                                                                                                                                      | 0505214.7          | 14-03-05                                                                                                                                                                                                                                                      | GB        |
|                                                                                                                                      |                    | (72) Inventor(es): CHRISTENSEN IV, Siegfried, Benjamin;<br>COOK, Caroline, Mary; EDLIN, Christopher,<br>David; JOHNSON, Martin, Redpath; JONES,<br>Paul, Spencer; LINDVALL, Mika, Kristian;<br>SAYANI, Aryn, Pyarali; TRIVEDI, Naimisha y<br>TROTTER, Lionel. |           |
|                                                                                                                                      |                    | (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE                                                                                                                                                                                                                       |           |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 16-10-06                                                                                     |                    | (87) Publicación internacional                                                                                                                                                                                                                                |           |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT                                                                           |                    | Fecha: 29-09-05                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| Fecha de presentación de la solicitud: 15-03-05                                                                                      |                    | N° publicación: WO 2005/090352 A1                                                                                                                                                                                                                             |           |
| No. de solicitud: PCT/EP2005/003038                                                                                                  |                    |                                                                                                                                                                                                                                                               |           |
| (54) Título: COMPUESTO DE PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, Y SU USO COMO UN INHIBIDOR DE PDE4                                                |                    |                                                                                                                                                                                                                                                               |           |

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1

4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida o una sal de la misma.

9

15

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

|                                                                |                                                                                                             |                                                          |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Registro de referencia del solicitante o agente<br>APB/PB60771 | <b>PARA FUTURAS ACCIONES</b><br>ver Forma PCT/ISA/220<br>así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación. |                                                          |
| Solicitud internacional No.<br>PCT/EP2005/003038               | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br>15/03/2005                                                 | Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año)<br>16/03/2004 |
| Solicitante<br>GLAXO GROUP LIMITED                             |                                                                                                             |                                                          |

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

**1. Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ La búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una **secuencia de ácido nucleótido y/o amino** revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. I.

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Casilla III).

**4. Respecto al título,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

**5. Respecto al resumen,**

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Regla 38.2(b), según aparece en la Casilla No. IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

**6. Respecto a los dibujos,**

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. \_\_\_\_\_

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

# REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/003038

## A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D487/04 A61K31/437 A61P29/00

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

## B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Internacional, PAJ, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato, EMBASE, BIOSIS, WPI Dato

## C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                                                                                    | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | HÖHN H Y COL: "Agentes Antidiabéticos Potenciales. Pirazolo [3,4-b]piridinas"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,<br>vol. 16, no. 12, 1973, páginas 1340-1346,<br>XP002097814<br>ISSN: 0022-2623<br>página 1343; compuesto 37 | 1-34                              |
| A           | US 3 925 388 A (HOEHN Y COL)<br>9 de Diciembre de 1975 (1975-12-09)<br>citado en la solicitud<br>columna 13; ejemplos 30, 33                                                                                                                                            | 1-34                              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>° Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular</p> <p>'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional</p> <p>'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)</p> <p>'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios</p> <p>'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada</p> | <p>'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención</p> <p>'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo</p> <p>'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica</p> <p>'&amp;' documento miembro de la misma familia de patentes</p> |
| <p>Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional</p> <p>28 de Julio de 2005</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional</p> <p>04/08/2005</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p>Nombre y dirección de correo de la ISA</p> <p>Oficina de Patentes Europea, P. B. 5818 Patentlaan 2</p> <p>NL - 2280 HV Rijswijk</p> <p>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,</p> <p>Fax: (+31-70) 340-3016</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <p>Funcionario autorizado</p> <p>Steendijk, M</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

# REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/003038

13

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría ° | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes                                                                                                                   | Relevante a la reivindicación No. |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| A           | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 2002, no. 5, 3 de Mayo de 2002 (2002-05-03)<br>-& JP 2002 020386 A (ONO PHARMACEUT CO LTD),<br>23 de Enero de 2002 (2002-01-23)<br>citado en la solicitud<br>resumen | 1-34                              |
| P, X        | -----<br>WO 2004/024728 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN,<br>DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR)<br>25 de Marzo de 2004 (2004-03-25)<br>reivindicaciones                                          | 1-34                              |
| P, X        | -----<br>WO 2004/056823 A (GLAXO GROUP LIMITED; ALLEN,<br>DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY; COOK, CAR)<br>8 de Julio de 2004 (2004-07-08)<br>reivindicaciones<br>-----                                  | 1-34                              |

X4

**REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/003038

| Documento de patente citado<br>en el reporte de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes |               | Fecha de<br>publicación |
|----------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|-------------------------|
| US 3925388 A                                             | 09-12-1975           | AR                                   | 199280 A1     | 23-08-1974              |
|                                                          |                      | AR                                   | 199294 A1     | 23-08-1974              |
|                                                          |                      | AU                                   | 462839 B2     | 10-07-1975              |
|                                                          |                      | AU                                   | 4514672 A     | 07-02-1974              |
|                                                          |                      | BE                                   | 787249 A1     | 05-02-1973              |
|                                                          |                      | CA                                   | 997350 A1     | 21-09-1976              |
|                                                          |                      | CA                                   | 997352 A2     | 21-09-1976              |
|                                                          |                      | CH                                   | 553800 A      | 13-09-1974              |
|                                                          |                      | CH                                   | 549590 A      | 31-05-1974              |
|                                                          |                      | CH                                   | 553798 A      | 13-09-1974              |
|                                                          |                      | DE                                   | 2237765 A1    | 08-02-1973              |
|                                                          |                      | ES                                   | 405553 A1     | 01-07-1975              |
|                                                          |                      | ES                                   | 413941 A1     | 01-06-1976              |
|                                                          |                      | FR                                   | 2150737 A1    | 13-04-1973              |
|                                                          |                      | GB                                   | 1402172 A     | 06-08-1975              |
|                                                          |                      | HU                                   | 164519 B      | 28-02-1974              |
|                                                          |                      | IE                                   | 36600 B1      | 08-12-1976              |
|                                                          |                      | JP                                   | 48026796 A    | 09-04-1973              |
|                                                          |                      | JP                                   | 56037237 B    | 29-08-1981              |
|                                                          |                      | JP                                   | 1152313 C     | 30-06-1983              |
|                                                          |                      | JP                                   | 56022784 A    | 03-03-1981              |
|                                                          |                      | JP                                   | 57045440 B    | 28-09-1982              |
|                                                          |                      | JP                                   | 1246878 C     | 16-01-1985              |
|                                                          |                      | JP                                   | 56022768 A    | 03-03-1981              |
|                                                          |                      | JP                                   | 59007703 B    | 20-02-1984              |
|                                                          |                      | NL                                   | 7210701 A,B,  | 07-02-1973              |
|                                                          |                      | PH                                   | 10047 A       | 27-07-1976              |
|                                                          |                      | PH                                   | 13781 A       | 26-09-1980              |
|                                                          |                      | US                                   | 3833594 A     | 03-09-1974              |
|                                                          |                      | US                                   | 3856799 A     | 24-12-1974              |
|                                                          |                      | US                                   | 3755340 A     | 28-08-1973              |
|                                                          |                      | YU                                   | 202072 A,B    | 15-03-1980              |
|                                                          |                      | ZA                                   | 7204745 A     | 25-04-1973              |
| JP 2002020386 A                                          | 23-01-2002           | NINGUNO                              |               |                         |
| WO 2004024728 A                                          | 25-03-2004           | AU                                   | 2003285300 A1 | 30-04-2004              |
|                                                          |                      | BR                                   | 0314392 A     | 12-07-2005              |
|                                                          |                      | CA                                   | 2497550 A1    | 25-03-2004              |
|                                                          |                      | WO                                   | 2004024728 A2 | 25-03-2004              |
|                                                          |                      | EP                                   | 1539753 A2    | 15-06-2005              |
|                                                          |                      | AU                                   | 2003293999 A1 | 14-07-2004              |
| WO 2004056823 A                                          | 08-07-2004           | WO                                   | 2004056823 A1 | 08-07-2004              |
|                                                          |                      | AU                                   | 2003285300 A1 | 30-04-2004              |
|                                                          |                      | AU                                   | 2003293999 A1 | 14-07-2004              |
|                                                          |                      | BR                                   | 0314392 A     | 12-07-2005              |
|                                                          |                      | CA                                   | 2497550 A1    | 25-03-2004              |
|                                                          |                      | WO                                   | 2004024728 A2 | 25-03-2004              |
|                                                          |                      | WO                                   | 2004056823 A1 | 08-07-2004              |
|                                                          |                      | EP                                   | 1539753 A2    | 15-06-2005              |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

# PCT

To:  
GLAXOSMITHKLINE  
Corporate Intellectual Property  
Attn. Breen, Anthony Paul  
CN925.1  
980 Great West Road  
Brentford, Middlesex TW8 9GS  
UNITED KINGDOM

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

|                                                      |  |                                                                                                                                                         |  |
|------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>APB/PB60771 |  | Date of mailing<br>(day/month/year) 04/08/2005                                                                                                          |  |
| International application No.<br>PCT/EP2005/003038   |  | International filing date<br>(day/month/year) 15/03/2005                                                                                                |  |
| Applicant<br>GLAXO GROUP LIMITED                     |  | Received BRENTFORD<br>05 AUG 2005<br>FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below<br>ARS/FAR<br>PM: N/A ON UPDATED ON 5/8/05<br>ATTY CHECKED/FILE TB |  |

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

## Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
  - ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

## 4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Name and mailing address of the International Searching Authority<br> European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Stefan Brell |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

### INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

#### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

#### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

#### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

#### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

#### What documents must/may accompany the amendments?

##### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

17

## NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

### "Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

### Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

### Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                             |                                                                                                              |                                                                |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>APB/PB60771</b> | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br><small>see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.</small> |                                                                |
| International application No.<br><b>PCT/EP2005/003038</b>   | International filing date (day/month/year)<br><b>15/03/2005</b>                                              | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br><b>16/03/2004</b> |
| Applicant<br><br><b>GLAXO GROUP LIMITED</b>                 |                                                                                                              |                                                                |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2005/003038

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/437 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | HÖHN H ET AL: "Potential Antidiabetic Agents. Pyrazolo'3,4-b!pyridines"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN<br>CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,<br>vol. 16, no. 12, 1973, pages 1340-1346,<br>XP002097814<br>ISSN: 0022-2623<br>page 1343; compound 37 | 1-34                  |
| A          | US 3 925 388 A (HOEHN ET AL)<br>9 December 1975 (1975-12-09)<br>cited in the application<br>column 13; examples 30,33                                                                                                                                           | 1-34                  |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"G" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 2005

Date of mailing of the international search report

04/08/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Steendijk, M

WO 00/5222  
WO 02 060900  
EP 00 76035  
JP2002020386

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2005/003038

20

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                          |                       |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category *                                           | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                       | Relevant to claim No. |
| A                                                    | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN<br>vol. 2002, no. 05, 3 May 2002 (2002-05-03)<br>-& JP 2002 020386 A (ONO PHARMACEUT CO<br>LTD), 23 January 2002 (2002-01-23)<br>cited in the application<br>abstract<br>----- | 1-34                  |
| P,X                                                  | WO 2004/024728 A (GLAXO GROUP LIMITED;<br>ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY;<br>COOK, CAR) 25 March 2004 (2004-03-25)<br>claims<br>-----                                                            | 1-34                  |
| P,X                                                  | WO 2004/056823 A (GLAXO GROUP LIMITED;<br>ALLEN, DAVID, GEORGE; COE, DIANE, MARY;<br>COOK, CAR) 8 July 2004 (2004-07-08)<br>claims<br>-----                                                              | 1-34                  |

21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/003038

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 3925388                                | A | 09-12-1975          | AR 199280 A1               | 23-08-1974          |
|                                           |   |                     | AR 199294 A1               | 23-08-1974          |
|                                           |   |                     | AU 462839 B2               | 10-07-1975          |
|                                           |   |                     | AU 4514672 A               | 07-02-1974          |
|                                           |   |                     | BE 787249 A1               | 05-02-1973          |
|                                           |   |                     | CA 997350 A1               | 21-09-1976          |
|                                           |   |                     | CA 997352 A2               | 21-09-1976          |
|                                           |   |                     | CH 553800 A                | 13-09-1974          |
|                                           |   |                     | CH 549590 A                | 31-05-1974          |
|                                           |   |                     | CH 553798 A                | 13-09-1974          |
|                                           |   |                     | DE 2237765 A1              | 08-02-1973          |
|                                           |   |                     | ES 405553 A1               | 01-07-1975          |
|                                           |   |                     | ES 413941 A1               | 01-06-1976          |
|                                           |   |                     | FR 2150737 A1              | 13-04-1973          |
|                                           |   |                     | GB 1402172 A               | 06-08-1975          |
|                                           |   |                     | HU 164519 B                | 28-02-1974          |
|                                           |   |                     | IE 36600 B1                | 08-12-1976          |
|                                           |   |                     | JP 48026796 A              | 09-04-1973          |
|                                           |   |                     | JP 56037237 B              | 29-08-1981          |
|                                           |   |                     | JP 1152313 C               | 30-06-1983          |
|                                           |   |                     | JP 56022784 A              | 03-03-1981          |
|                                           |   |                     | JP 57045440 B              | 28-09-1982          |
|                                           |   |                     | JP 1246878 C               | 16-01-1985          |
|                                           |   |                     | JP 56022768 A              | 03-03-1981          |
|                                           |   |                     | JP 59007703 B              | 20-02-1984          |
|                                           |   |                     | NL 7210701 A ,B,           | 07-02-1973          |
|                                           |   |                     | PH 10047 A                 | 27-07-1976          |
|                                           |   |                     | PH 13781 A                 | 26-09-1980          |
|                                           |   |                     | US 3833594 A               | 03-09-1974          |
|                                           |   |                     | US 3856799 A               | 24-12-1974          |
|                                           |   |                     | US 3755340 A               | 28-08-1973          |
|                                           |   |                     | YU 202072 A ,B             | 15-03-1980          |
|                                           |   |                     | ZA 7204745 A               | 25-04-1973          |
| -----                                     |   |                     |                            |                     |
| JP 2002020386                             | A | 23-01-2002          | NONE                       |                     |
| -----                                     |   |                     |                            |                     |
| WO 2004024728                             | A | 25-03-2004          | AU 2003285300 A1           | 30-04-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0314392 A               | 12-07-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2497550 A1              | 25-03-2004          |
|                                           |   |                     | WO 2004024728 A2           | 25-03-2004          |
|                                           |   |                     | EP 1539753 A2              | 15-06-2005          |
|                                           |   |                     | AU 2003293999 A1           | 14-07-2004          |
|                                           |   |                     | WO 2004056823 A1           | 08-07-2004          |
| -----                                     |   |                     |                            |                     |
| WO 2004056823                             | A | 08-07-2004          | AU 2003285300 A1           | 30-04-2004          |
|                                           |   |                     | AU 2003293999 A1           | 14-07-2004          |
|                                           |   |                     | BR 0314392 A               | 12-07-2005          |
|                                           |   |                     | CA 2497550 A1              | 25-03-2004          |
|                                           |   |                     | WO 2004024728 A2           | 25-03-2004          |
|                                           |   |                     | WO 2004056823 A1           | 08-07-2004          |
|                                           |   |                     | EP 1539753 A2              | 15-06-2005          |
| -----                                     |   |                     |                            |                     |

21

22

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional  
29 de Septiembre de 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional  
**WO 2005/090352 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes<sup>7</sup>: C07D 487/04,  
A61K 31/437, A61P 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2005/003038

(22) Fecha de Registro Internacional:  
15 de Marzo de 2005 (15.03.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:  
0405893.9 16 de Marzo de 2004 (16.03.2004) GB  
0505214.7 14 de Marzo de 2005 (14.03.2005) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): **CHRISTENSEN IV, Siegfried, Benjamin** [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **COOK, Caroline, Mary** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **EDLIN, Christopher, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **JOHNSON, Martin, Redpath** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **JONES, Paul, Spencer** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LINDVALL, Mika, Kristian** [FI/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SAYANI, Aryn, Pyarali** [CA/CA]; GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 (CA). **TRIVEDI, Naimisha** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **TROTTET, Lionel** [FR/FR]; GlaxoSmithKline, ZA de Courtaboeuf, 25 Avenue du Quebec, F-91940 Les Ulis (FR).

(74) Agente: **BREEN, Anthony, Paul**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

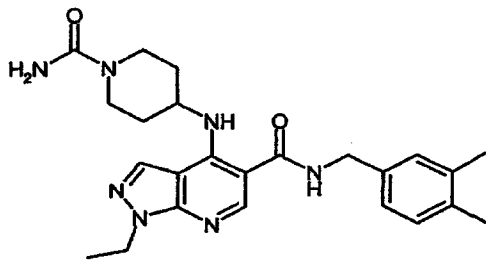
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Publicada:**

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTO DE PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, Y SU USO COMO UN INHIBIDOR DE PDE4



(I)

(57) Resumen: La invención proporciona la 4-[[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino]-N-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]-piridin-5-carboxamida, la cual es el compuesto de la fórmula (I), o una sal del mismo. La invención también proporciona el uso de este compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4), por ejemplo en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, deterioro cognoscitivo, o depresión en un mamífero. En particular, la invención proporciona el uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, por ejemplo mediante su administración tópica externa al mamífero, tal como un ser humano. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto o sal, en particular adecuadas para administración tópica externa.

(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
29 September 2005 (29.09.2005)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2005/090352 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: **C07D 487/04**,  
A61K 31/437, A61P 29/00

GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **TROTTET, Lionel** [FR/FR]; GlaxoSmithKline, ZA de Courtaboeuf, 25 Avenue du Quebec, F-91940 Les Ulis (FR).

(21) International Application Number:  
PCT/EP2005/003038

(74) Agent: **BREEN, Anthony, Paul**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date: 15 March 2005 (15.03.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0405893.9 16 March 2004 (16.03.2004) GB  
0505214.7 14 March 2005 (14.03.2005) GB

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHRISTENSEN IV, Siegfried, Benjamin** [US/US]; GlaxoSmithKline, 1250 South Collegeville Road, P.O. Box 5089, Collegeville, Pennsylvania 19426 (US). **COOK, Caroline, Mary** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **EDLIN, Christopher, David** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **JOHNSON, Martin, Redpath** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **JONES, Paul, Spencer** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **LINDVALL, Mika, Kristian** [FI/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **SAYANI, Amyr, Pyarall** [CA/CA]; GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario L5N 6L4 (CA). **TRIVEDI, Naimisha** [GB/GB];

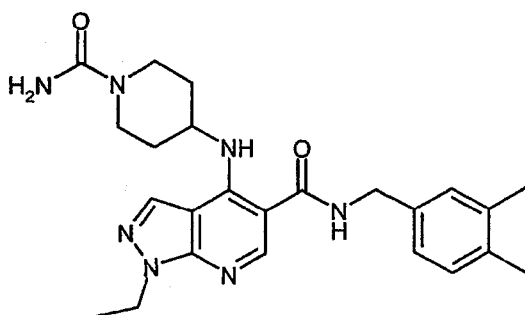
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PYRAZOLO[3,4-B]PYRIDINE COMPOUND, AND ITS USE AS A PDE4 INHIBITOR



(57) Abstract: The invention provides 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carb oxamide, which is the compound of formula (I), or a salt thereof. The invention also provides the use of said compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an inhibitor of phosphodiesterase type IV (PDE4), for example in the treatment and/or prophylaxis of an inflammatory and/or allergic disease, cognitive impairment or depression in a mammal. In particular, the invention provides the use of the compound or pharmaceutically acceptable salt in the treatment and/or prophylaxis of

atopic dermatitis in a mammal, for example by external topical administration to the mammal such as a human. Pharmaceutical compositions containing said compound or salt, in particular suitable for external topical administration, are also provided.

WO 2005/090352 A1

## REIVINDICACIONES

1. 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal de la misma.
2. 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
3. 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida.
4. Un compuesto o una sal como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
6. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 4 o 5, en donde la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable ha sido formada por la combinación de 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-

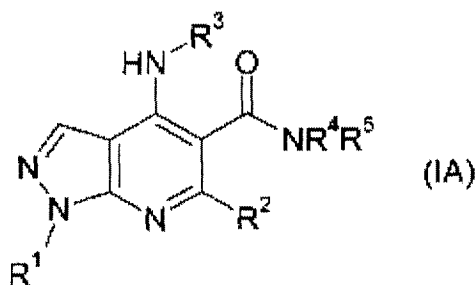
24

b]piridin-5-carboxamida con un ácido farmacéuticamente aceptable que tiene un pKa de 1.5 o menos.

7. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 4 o 5, en donde la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida comprende una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, *p*-toluensulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, o naftalenosulfonato de la misma.

8. Clorhidrato de 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida

9. Un método para preparar un compuesto de formula (IA) o una sal del mismo:

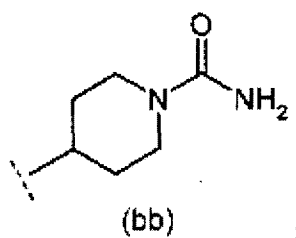


en donde:

R<sup>1</sup> es etilo;

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno (H);

R<sup>3</sup> es un grupo N-aminocarbonil-piperidinilo de sub-formula (bb) que no está sustituido en un carbono de anillo:

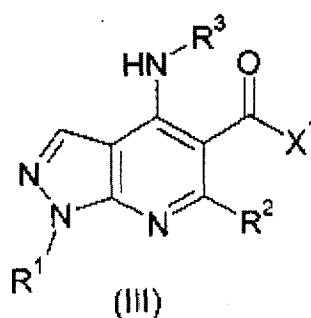
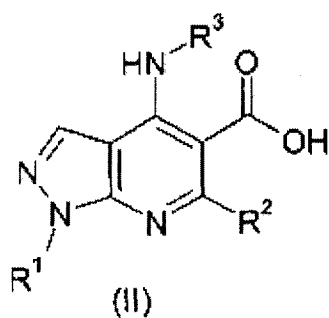


R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno (H);

y R<sup>5</sup> es (3,4-dimetilfenil)metilo;

en donde el método comprende:

(a) convertir un compuesto de formula (II) en un compuesto activado de formula (III) en donde X<sup>1</sup> = un grupo saliente sustituible por una amina:

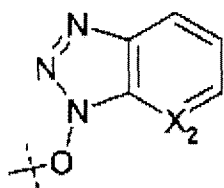


con un reactivo formador de urea capaz de convertir el grupo (4-piperidinil)amino del compuesto de formula (X) a un grupo [(1-aminocarbonil)-4-piperidinil]amino;

y, en el caso de (a), (b) o (c), convertir opcionalmente el compuesto de formula (I) en una sal del mismo; o

(g) en un método para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de formula (I), convertir el compuesto de formula (I) o una sal del mismo en la sal farmacéuticamente deseada del mismo.

10. Un método como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde el compuesto activado de formula (III) es el cloruro ácido, o el compuesto activado de formula (III) es un éster activado, en donde el grupo saliente



X<sup>1</sup> es

X<sub>2</sub> = CH o N

11. Un método como se reivindicó en la reivindicación 9 o 10, en donde, en la formula (VIIA), Hal es un átomo de bromo o un átomo de cloro.

12. Un método como se reivindicó en la reivindicación 9, 10 u 11, en donde en el paso (c), el reactivo formador de urea es trimetilsilil isocianato.

13. 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil}amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para uso como una sustancia activa terapéutica en un mamífero tal como un humano.

14. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 13, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica o deterioro cognoscitivo o depresión en un mamífero tal como un humano.

15. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 14, para uso en el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un humano.

16. Un compuesto o sal como se reivindicó en la reivindicación 13, para uso mediante administración tópica externa en el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un humano.

17. El uso de 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil}amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en la fabricación de un

31

medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatorias y/o alérgica, o deterioro cognoscitivo o depresión en un mamífero tal como un humano.

18. El uso como se reivindicó en la reivindicación 17, en donde el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, artritis reumatoide, rinitis alérgica, soriasis o dermatitis atópica en un mamífero tal como un humano.

19. El uso como se reivindicó en la reivindicación 17, en donde el medicamento es para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero.

20. El uso como se reivindicó en la reivindicación 19, en donde el mamífero es un humano.

21. El uso como se reivindicó en la reivindicación 19 o 20, en donde el medicamento es para administración tópica externa al mamífero.

22. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, deterioro cognoscitivo o depresión en un mamífero tal como un humano en necesidad del mismo, cuyo tratamiento comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil}amino}-N-[(3,4-

52

dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

23. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero en necesidad del mismo, cuyo tratamiento comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

24. Un método para el tratamiento y/o profilaxis de dermatitis atópica en un humano en necesidad del mismo, cuyo tratamiento comprende administrar al humano una cantidad terapéuticamente efectiva de 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25. Un método como se reivindicó en la reivindicación 23 o 24, que comprende la administración tópica externa del compuesto o sal al mamífero (p.e., humano).

26. Una composición farmacéutica que comprende 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente

aceptable de la misma, y uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.

27. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 26, que es adecuada para administración tópica externa a un humano.

28. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 27, en donde la 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil}amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma está presente en 0.1% a 3% en peso de la composición (p/p).

29. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 27, que es un ungüento que comprende:

- 4-{{1-(aminocarbonil)-4-piperidinil}amino}-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.1% a 3% p/p;
- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) presente en 25% a 99% p/p;
- uno o mas tensioactivos presentes en total en 0.5% a 10% p/p; y

- uno o más agentes que actúan como un mejorador de penetración de la piel presente en total en 0.5% a 50% p/p.

30. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 29, que es un ungüento que comprende:

- 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.2% a 1.5% p/p;

- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) presente en 50% a 80% p/p, y que comprende vaselina blanca presente en 45% a 75% p/p, y que también comprende aceite mineral presente en 2.5% a 15% p/p;

- uno o mas tensioactivos presentes en total en 3% a 10% p/p; y

- uno o más agentes hidrofílicos que actúan como solubilizantes y como mejoradores de penetración de la piel presentes en total en 5% a 50% p/p;

en donde, en la composición de ungüento, la fase oleosa (base de ungüento oleosa) y la fase de solubilizante hidrofílico/mejorador de penetración han sido emulsificadas para formar una emulsión de ungüento.

35

31. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 27 que es una crema agua-en-aceite que comprende:

- 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.1% a 3% p/p;
- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) presente en 25% a 85% p/p;
- agua presente en 2% a 30% p/p;
- uno o mas surfactantes presentes en total en 0.5% a 12% p/p; y
- uno o más agentes que actúan como un mejorador de penetración de la piel presente en total en 0.5% a 50% p/p.

32. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 31, que es una emulsión en crema agua-en-aceite que comprende:

- 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.2% a 1.5% p/p;

36

- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) presente en 35% a 70% p/p, y que comprende vaselina blanca presente en 30% a 65% p/p, y que también comprende aceite mineral presente en 2.5% a 15% p/p;
- uno o mas tensioactivos presentes en total en 3% a 10% p/p; y
- uno o más agentes hidrofílicos que actúan como solubilizantes y como mejoradores de penetración de la piel presentes en total en 5% a 50% p/p.

33. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 27, que es una crema aceite-en-agua que comprende:

- 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.1% a 3% p/p;
- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) que contiene uno o más ingredientes capaces de actuar como emolientes, la fase oleosa está presente en 20% a 60% p/p;
- agua presente en 15% a 75% p/p;
- uno o mas tensioactivos presentes en total en 0.5% a 12% p/p; y

- uno o más agentes que actúan como un mejoradores de penetración de la piel presente en total en 0.5% a 50% p/p.

34. Una composición farmacéutica como se reivindicó en la reivindicación 31, que es una emulsión en crema aceite-en-agua que comprende:

- 4-[[1-(aminocarbonil)-4-piperidinil]amino]-N-[(3,4-dimetilfenil)metil]-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-5-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma presente a 0.2% a 1.5% p/p;

- una fase oleosa (base de ungüento oleosa) que contiene uno o más ingredientes capaces de actuar como emolientes, la fase oleosa está presente en 30% a 55% p/p;

- agua presente en 15% a 50% p/p;

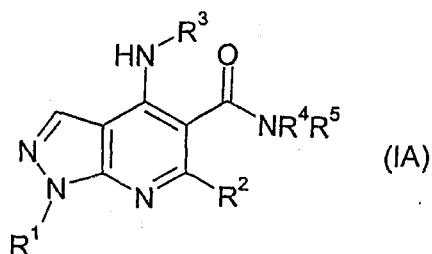
- uno o mas surfactantes presentes en total en 3% a 10% p/p; y

- uno o más agentes que actúan como solubilizantes y mejoradores de penetración de la piel presentes en total en 5% a 50% p/p;

en donde la fase oleosa comprende aceite mineral presente en 20% a 45% p/p, y/o comprende cera microcristalina presente en 5% a 25% p/p,

## Claims

1. 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a salt thereof.
2. 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide.
4. A compound or salt as claimed in claim 2, wherein the pharmaceutically acceptable salt includes a pharmaceutically acceptable acid addition salt.
5. A compound or salt as claimed in claim 2, wherein the pharmaceutically acceptable salt is a pharmaceutically acceptable acid addition salt.
6. A compound or salt as claimed in claim 4 or 5, wherein the pharmaceutically acceptable acid addition salt has been formed by combination of 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide with a pharmaceutically acceptable acid having a pKa of 1.5 or less.
7. A compound or salt as claimed in claim 4 or 5, wherein the pharmaceutically acceptable acid addition salt of the 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide comprises a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, or naphthalenesulfonate salt thereof.
8. 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide hydrochloride.
9. A method of preparing a compound of formula (IA), or a salt thereof:

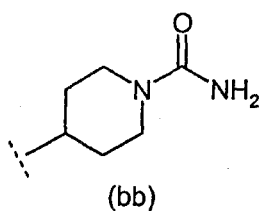


wherein:

R<sup>1</sup> is ethyl;

R<sup>2</sup> is a hydrogen atom (H);

5 R<sup>3</sup> is an N-aminocarbonyl-piperidinyl group of sub-formula (bb) which is not substituted on a ring carbon:

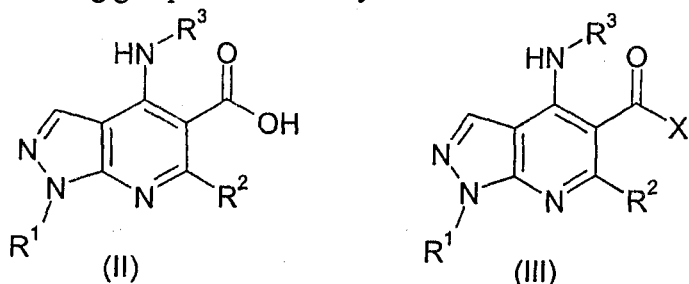


R<sup>4</sup> is a hydrogen atom (H);

and R<sup>5</sup> is (3,4-dimethylphenyl)methyl;

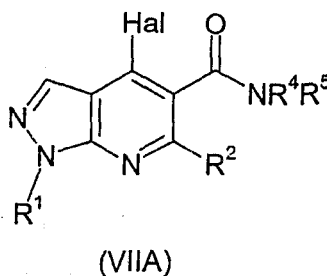
10 wherein the method comprises:

(a) converting a compound of formula (II) into an activated compound of formula (III) wherein X<sup>1</sup> = a leaving group substitutable by an amine:



15 and subsequently reacting the activated compound of formula (III) with an amine of formula R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH; or

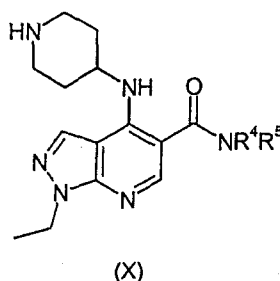
(b) reacting a compound of formula (VIIA):



20

wherein Hal is a chlorine, bromine or iodine atom,  
with an amine of formula R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub> or a salt thereof; or

(c) reacting a compound of formula (X) or a salt thereof



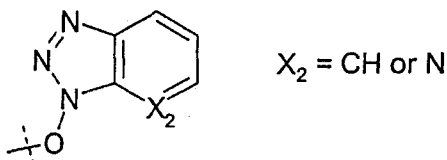
- 5 with a urea-forming reagent capable of converting the (4-piperidinyl)amino group in the compound of formula (X) into a [(1-aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino group;

and, in the case of (a), (b) or (c), optionally converting the compound of formula (I) into a salt thereof; or

10

(g) in a method of preparing a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (I), converting the compound of formula (I) or a salt thereof into the desired pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 15 10. A method as claimed in claim 9, wherein the activated compound of formula (III) is the acid chloride, or the activated compound of formula (III) is an activated ester



wherein the leaving group  $X^1$  is

- 20 11. A method as claimed in claim 9 or 10, wherein, in formula (VIIA), Hal is a bromine atom or a chlorine atom.

12. A method as claimed in claim 9, 10 or 11, wherein in step (c) the urea-forming reagent is trimethylsilyl isocyanate.

- 25 13. 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance in in a mammal such as a human.

- 30 14. A compound or salt as claimed in claim 13, for use in the treatment and/or prophylaxis of an inflammatory and/or allergic disease or cognitive impairment or depression in a mammal such as a human.

- 42
15. A compound or salt as claimed in claim 13, for use in the treatment and/or prophylaxis of atopic dermatitis in a human.
16. A compound or salt as claimed in claim 13, for use by external topical  
5 administration in the treatment and/or prophylaxis of atopic dermatitis in a human.
17. The use of 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the  
10 treatment and/or prophylaxis of an inflammatory and/or allergic disease, cognitive impairment or depression in a mammal such as a human.
18. The use as claimed in claim 17, wherein the medicament is for the treatment and/or prophylaxis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma,  
15 rheumatoid arthritis, allergic rhinitis, psoriasis or atopic dermatitis in a mammal such as a human.
19. The use as claimed in claim 17, wherein the medicament is for the treatment and/or prophylaxis is of atopic dermatitis in a mammal.  
20
20. The use as claimed in claim 19, wherein the mammal is a human.
21. The use as claimed in claim 19 or 20, wherein the medicament is for external topical administration to the mammal.  
25
22. A method of treatment and/or prophylaxis of an inflammatory and/or allergic disease, cognitive impairment or depression in a mammal such as a human in need thereof, which method comprises administering to the mammal a therapeutically effective amount of 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-  
30 1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
23. A method of treatment and/or prophylaxis of atopic dermatitis in a mammal in need thereof, which method comprises administering to the mammal a therapeutically  
35 effective amount of 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
24. A method of treatment and/or prophylaxis of atopic dermatitis in a human in need thereof, which method comprises administering to the human a therapeutically effective  
40 amount of 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-
- 43

1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. A method as claimed in claim 23 or 24, comprising external topical administration  
5 of the compound or salt to the mammal (e.g. human).

26. A pharmaceutical composition comprising 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-  
piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-  
5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more  
10 pharmaceutically acceptable carriers and/or excipients.

27. A pharmaceutical composition as claimed in claim 26, which is suitable for  
external topical administration to a human.

15 28. A pharmaceutical composition as claimed in claim 27, wherein the  
4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-  
1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or the pharmaceutically acceptable salt  
thereof is present at 0.1% to 3% by weight of the composition (w/w).

20 29. A pharmaceutical composition as claimed in claim 27, which is an ointment  
comprising:  
- 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-  
1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof  
present at 0.1% to 3% w/w;  
25 - an oil phase (oily ointment base) present at 25% to 99% w/w;  
- one or more surfactants present in total at 0.5% to 10% w/w; and  
- one or more agents acting as a skin-penetration enhancer present in total at 0.5% to 50%  
w/w.

30 30. A pharmaceutical composition as claimed in claim 29, which is an ointment  
comprising:  
- 4-{{1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl}amino}-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-  
1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof  
present at 0.2% to 1.5% w/w;  
35 - an oil phase (oily ointment base) present at 50% to 80% w/w, and comprising white  
petrolatum present at 45 to 75% w/w, and also comprising mineral oil present at 2.5% to  
15% w/w);  
- one or more surfactants present in total at 3% to 10% w/w; and  
- one or more hydrophilic agents acting as both a solubiliser and skin-penetration  
40 enhancer, present in total at 5% to 50% w/w;  
wherein, in the ointment composition, the oil phase (oily ointment base) and the  
hydrophilic solubiliser/penetration-enhancer phase have been emulsified to form an  
ointment emulsion.

31. A pharmaceutical composition as claimed in claim 27, which is a water-in-oil cream comprising:
- 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof present at 0.1% to 3% w/w;
  - an oil phase (oily ointment base) present at 25% to 85% w/w;
  - water present in 2% to 30% w/w;
  - one or more surfactants present in total at 0.5% to 12% w/w; and
  - one or more agents acting as a skin-penetration enhancer present in total at 0.5% to 50% w/w.
32. A pharmaceutical composition as claimed in claim 31, which is a water-in-oil cream emulsion comprising:
- 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof present at 0.2% to 1.5% w/w;
  - an oil phase (oily ointment base) present at 35% to 70% w/w, and comprising white petrolatum present at 30% to 65% w/w, and also comprising mineral oil present at 2.5% to 15% w/w;
  - water present in 5% to 25% w/w;
  - one or more surfactants present in total at 3% to 10% w/w; and
  - one or more hydrophilic agents acting as both a solubiliser and skin-penetration enhancer, present in total at 5% to 50% w/w.
33. A pharmaceutical composition as claimed in claim 27, which is an oil-in-water cream comprising:
- 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof present at 0.1% to 3% w/w;
  - an oil phase (oily ointment base) containing one or more ingredients capable of acting as emollients, the oil phase being present at 20% to 60% w/w;
  - water present in 15% to 75% w/w;
  - one or more surfactants present in total at 0.5% to 12% w/w; and
  - one or more agents acting as a skin-penetration enhancer, present in total at 0.5% to 50% w/w.
34. A pharmaceutical composition as claimed in claim 33, which is an oil-in-water cream emulsion comprising:
- 4-[[1-(aminocarbonyl)-4-piperidinyl]amino]-N-[(3,4-dimethylphenyl)methyl]-1-ethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof present at 0.2% to 1.5% w/w;

- 45
- an oil phase (oily ointment base) containing one or more ingredients capable of acting as emollients, the oil phase being present at 30% to 55% w/w;
  - water present in 15% to 50% w/w;
  - one or more surfactants present in total at 3% to 10% w/w; and
  - 5 - one or more hydrophilic agents acting as both a solubiliser and skin-penetration enhancer, present in total at 5% to 50% w/w;

wherein the oil phase comprises mineral oil present at 20% to 45% w/w, and/or comprises microcrystalline wax present at 5% to 25% w/w, and/or comprises a silicone  
10 such as dimethicone present at 0.5% to 10% w/w.

46

De la  
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

PCT

ver forma PCT/ISA/220

OPINIÓN ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

Fecha de correo  
(día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)

Registro de referencia del solicitante o  
agente  
ver forma PCT/ISA/220 (PB60771)

PARA FUTURAS ACCIONES  
Ver párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No.

Fecha de registro internacional  
(día/mes/año)

Fecha de prioridad  
(día/mes/año)

PCT/EP2005/003038

15.03.2005

16.03.2004

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC  
C07D487/04, A61K31/437, A61P29/00

Solicitante

GLAXO GROUP LIMITED

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ Casilla No. II Prioridad
- ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
- ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA:  
Oficina Europea de Patentes  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Funcionario Autorizado  
Steendijk, M  
Teléfono No. +49 89 2399-8460

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.  
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
  - a. tipo de material:  
☐ un listado de secuencia  
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
  - b. formato de material:  
☐ en formato escrito  
☐ en formato legible por computador
  - c. tiempo de presentación/suministro:  
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.  
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.  
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,  
☒ reivindicaciones Nos. 22-25

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 22-25 se refieren a la siguiente materia objeto la cual no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):  
**ver hoja separada**

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

49

OPINIÓN ESCRITA DE LA  
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.  
PCT/EP2005/003038

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

|                               |                                  |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Novedad (N)                   | Si: Reivindicaciones 1-34        |
|                               | No: Reivindicaciones             |
| Nivel Inventivo (IS)          | Si: Reivindicaciones 1-34        |
|                               | No: Reivindicaciones             |
| Aplicabilidad Industrial (IA) | Si: Reivindicaciones 1-21, 26-34 |
|                               | No: Reivindicaciones             |

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Reglas 43bis .1 y 70.9)

ver forma 210

58

- 1) La presente solicitud se relaciona con pirrolo-piridinas que llevan un grupo 1-aminocarbonil-piperin-4-ilo en posición 4, un grupo 3,4-dimetilfenilmetil en posición 5 y un grupo etil en posición 1. El compuesto debe ser útil como inhibidores PDE-4 (ver los resultados del examen en la p. 44).

- 2) Documentos citados

D1: J. MED. CHEM., 16(12), 1973, páginas 1340-1346

D2: US-A-3 925 388

D3: JP 2002 020386 A

D4: WO 2004/024728 A

D5: WO 2004/056823 A

Los documentos D4 y D5 fueron publicados después de la prioridad reivindicada actualmente; sobre la presunción de que la prioridad es válida, estos documentos no son considerados como técnica anterior.

- 3) Novedad

El documento D1 describe la actividad inhibitoria PDE de un compuesto (37) que difiere en la sustitución-4 (butilamina) de los compuestos actualmente definidos.

El documento D2 describe agentes antiinflamatorios, que incrementan c-AMP que difieren en la sustitución-5 (ésteres) así como en la sustitución-4 (específicamente no como están definidos actualmente) de aquella de la presente solicitud.

D3 describe inhibidores PDE-4 que les falta la sustitución del 5-aminocarbonil y con sustituciones diferentes del grupo amino 4.

Se observa que D4 y D5 no describen específicamente al 1-aminocarbonil-piperin-4-ilo en posición 4.

- 4) Nivel Inventivo

El documento D3 puede ser considerado como la técnica anterior más cercana, en vista de lo cual el problema que hay que resolver puede verse en la disposición de inhibidores PDE4 alternativos.

Como solución las modificaciones a ambos grupos en posición 4 y 5 no parecerían obvias a la persona versada en la materia puesto que las modificaciones son sustanciales mientras que la técnica anterior no proporciona ninguna sugerencia de que deba mantenerse la actividad sobre dicha modificación.

5) Observaciones adicionales

Las reivindicaciones 22-25 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que están cubiertas por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

# PATENT COOPERATION TREATY

52

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

|                                                                                                                        |                                                          |                                                    |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>see form PCT/ISA/220 (PB60771)                                                |                                                          | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>See paragraph 2 below |  |
| International application No.<br>PCT/EP2005/003038                                                                     | International filing date (day/month/year)<br>15.03.2005 | Priority date (day/month/year)<br>16.03.2004       |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>C07D487/04, A61K31/437, A61P29/00 |                                                          |                                                    |  |
| Applicant<br>GLAXO GROUP LIMITED                                                                                       |                                                          |                                                    |  |

- This opinion contains indications relating to the following items:
  - ☒ Box No. I Basis of the opinion
  - ☐ Box No. II Priority
  - ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
  - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
  - ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
  - ☒ Box No. VI Certain documents cited
  - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
  - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application
- FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.
- For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

|                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Name and mailing address of the ISA:</p>  <p>European Patent Office<br/>D-80298 Munich<br/>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br/>Fax: +49 89 2399 - 4465</p> | <p>Authorized Officer</p> <p>Steendijk, M</p> <p>Telephone No. +49 89 2399-8460</p>  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

53

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2005/003038

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
  - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ in written format
    - ☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

54  
International application No.  
PCT/EP2005/003038

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 22-25

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-25 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

**see separate sheet**

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
  - the written form ☐ has not been furnished
  - ☐ does not comply with the standard
  - the computer readable form ☐ has not been furnished
  - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2005/003038

---

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

---

**1. Statement**

|                               |             |            |
|-------------------------------|-------------|------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-34       |
|                               | No: Claims  |            |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-34       |
|                               | No: Claims  |            |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-21,26-34 |
|                               | No: Claims  |            |

**2. Citations and explanations**

**see separate sheet**

---

**Box No. VI Certain documents cited**

---

**1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)**

and / or

**2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)**

**see form 210**

- 26
- 1) The present application relates to a pyrrolo-pyridines carrying a 1-aminocarbonyl-piperin-4-yl group in position 4, a 3,4-dimethylphenylmethyl group in position 5 and an ethyl group in position 1. The compound should be useful as PDE4-inhibitors (see test results p.44).
  - 2) Cited documents  
D1: J. MED. CHEM., 16(12), 1973, pages 1340-1346  
D2: US-A-3 925 388  
D3: JP 2002 020386 A  
D4: WO 2004/024728 A  
D5: WO 2004/056823 A

Documents D4 and D5 were published after the presently claimed priority; on the presumption that the priority is valid, these documents are not considered as prior art.

- 3) Novelty  
Document D1 describes PDE inhibiting activity of a compound (37) which differs in the 4-substitution (butylamine) from the presently defined compound.  
Document D2 describes antiinflammatory, c-AMP increasing agents which differ in the 5-substitution (esters) as well as the 4-substitution (not specifically as presently defined) from that of the present application.  
D3 describes PDE4-inhibitors lacking the substitution to the 5-aminocarbonyl and with different substitutions to the 4-amino-group.

It is observed that D4 and D5 do not specifically describe the 1-aminocarbonyl-piperin-4-yl in position 4.

- 4) Inventive step  
Document D3 may be considered as closest prior art, in view of which the problem to be solved may be seen in the provision of alternative PDE4 inhibitors.  
As solution the modifications to both the groups in position 4 and 5 would not seem obvious to the person skilled in the art as the modifications are substantial whereas the prior art provides no suggestion that activity should be maintained upon such modification.

## **ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES**

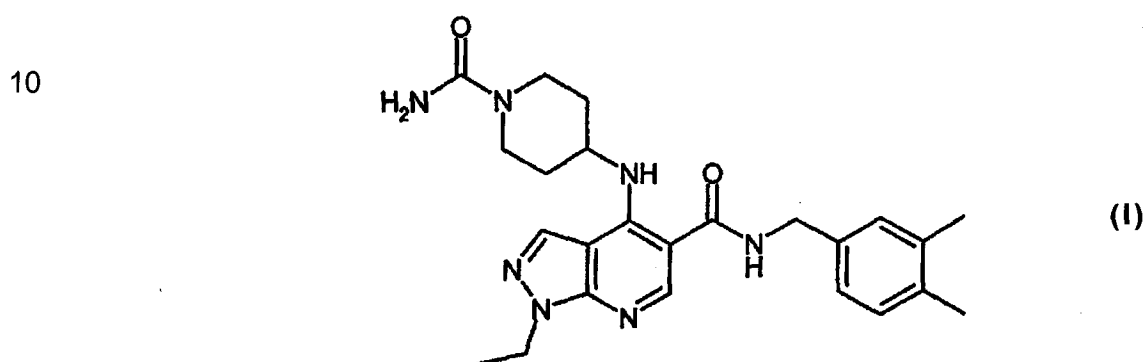
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

# COMPUESTO DE PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, Y SU USO COMO UN INHIBIDOR DE PDE4

## RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La invención proporciona la 4-{[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino}-N-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxamida, la cual es el compuesto de la Fórmula (I), o una sal del mismo.



15 La invención también proporciona el uso de este compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4), por ejemplo en el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad inflamatoria y/o alérgica, deterioro cognoscitivo, o depresión en un mamífero. En particular, la invención

20 proporciona el uso del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable en el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, por ejemplo mediante su administración tópica externa al mamífero, tal como un ser humano. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen este compuesto o sal,

25 en particular adecuadas para administración tópica externa.

**COMPUESTO DE PIRAZOLO[3,4-B]PIRIDINA, Y SU USO COMO UN  
INHIBIDOR DE PDE4**

La presente invención se refiere a un compuesto de pirazolo-  
5 [3,4-b]-piridina ó una sal del mismo, a procesos para su preparación,  
a intermediarios que se pueden utilizar en estos procesos, y a  
composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o la sal.  
La invención también se refiere al compuesto de pirazolo-[3,4-b]-  
piridina o una sal del mismo en terapia, por ejemplo como un  
10 inhibidor de la fosfodiesterasa tipo IV (PDE4), y/o para el tratamiento  
y/o la profilaxis de enfermedades inflamatorias y/o alérgicas, tales  
como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma,  
artritis reumatoide, rinitis alérgica, psoriasis, o dermatitis atópica. La  
invención se refiere en particular al uso tópico externo, por ejemplo  
15 al uso tópico en la piel, del compuesto o la sal en el tratamiento y/o  
profilaxis de dermatitis atópica en un mamífero, tal como un ser  
humano.

**Antecedentes de la Invención**

Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números  
20 US 3,979,399, US 3,840,546, y US 3,966,746 (E. R. Squibb & Sons)  
dan a conocer derivados de 4-amino de las pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-  
carboxamidas, en donde el grupo 4-amino,  $NR_3R_4$ , puede ser un  
grupo amino acíclico, en donde  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser cada uno  
hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, butilo), fenilo, etc.;  $NR_3R_4$   
25 puede ser de una manera alternativa un grupo heterocíclico de 3 a 6

miembros, tal como pirrolidino, piperidino, y piperazino. Los compuestos se dan a conocer como depresores del sistema nervioso central, útiles como agentes atarácticos, analgésicos, e hipotensivos.

Las Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números  
5 US 3,925,388, US 3,856,799, US 3,833,594, y US 3,755,340 (E. R. Squibb & Sons) dan a conocer derivados de 4-amino de los ácidos y ésteres pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílicos. El grupo 4-amino,  $NR_3R_4$ , puede ser un grupo amino acíclico, en donde  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser cada uno hidrógeno, alquilo inferior (por ejemplo, butilo), fenilo,  
10 etc.;  $NR_3R_4$  puede ser de una manera alternativa un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, en donde está presente un átomo de nitrógeno adicional, tal como pirrolidino, piperidino, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, o piperazinilo. Los compuestos se mencionan como depresores del sistema nervioso central útiles como  
15 agentes atarácticos o tranquilizantes, por tener actividades anti-inflamatorias y analgésicas. Los compuestos se mencionan por aumentar la concentración intracelular de adenosina-3',5'-monofosfato cíclico, y por aliviar los síntomas de asma.

H. Hoehn y colaboradores, *J. Heterocycl. Chem.*, 1972, 9(2),  
20 235-253, dan a conocer una serie de derivados del ácido 1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílico con sustituyentes de 4-hidroxilo, 4-cloro, 4-alcoxilo, 4-hidrazino, y 4-amino. En el mismo se da a conocer el 4-(n-butil-amino)-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxilato de etilo; este compuesto es el cartazolato.

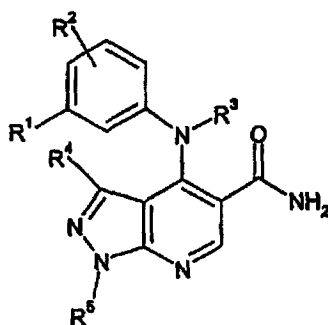
25 El compuesto de tracazolato, 4-(n-butil-amino)-1-etil-6-metil-

82

1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxilato de etilo, se conoce como un agente ansiolítico (por ejemplo, ver J. B. Patel y colaboradores, *Eur. J. Pharmacol.* 1982, 78, 323). Otros ésteres y amidas del ácido 4-(NH<sub>2</sub> ó NH-alquilo)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílico 1-sustituido, se dan a conocer como agentes ansiolíticos potenciales en T. M. Bare y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2561-2573.

Las Patentes Números CA 1003419, CH 553,799 y T. Denzel, *Archiv der Pharmazie*, 1974, 307(3), 177-186, dan a conocer las 1H-pirazolo-[3,4-b]-piridinas 4,5-disustituidas, insustituidas en la posición 1.

La Solicitud de Patente Abierta Japonesa Número JP-2002-20386-A (Ono Yakuhin Kogyo KK), publicada el 23 de enero de 2002, da a conocer compuestos de pirazolo-piridina de la siguiente fórmula:



JP-2002-20386-A  
(Ono)

en donde R<sup>1</sup> denota: 1) un grupo -OR<sup>6</sup>, 2) un grupo -SR<sup>7</sup>, 3) un grupo alquililo de 2 a 8 átomos de carbono, 4) un grupo nitro, 5) un grupo ciano, 6) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo hidroxilo, o un grupo alcoxilo de 1 a 8 átomos de carbono, 7) un grupo fenilo, 8) un grupo -C(O)R<sup>8</sup>, 9) un grupo -SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, 10) un grupo -NR<sup>11</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, 11) un grupo -NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, ó

12) un grupo  $-\text{CH}=\text{NR}^{15}$ .  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  denotan: i) un átomo de hidrógeno, ii) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, iii) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido con un grupo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono, iv) un grupo trihalometilo, v) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, vi) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo fenilo, ó vii) un heteroanillo mono-, di-, ó tri-cíclico de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno, y/o de 1 a 3 átomos de azufre.  $\text{R}^2$  denota: 1) un átomo de hidrógeno, o 2) un grupo alcóxido de 1 a 8 átomos de carbono.  $\text{R}^3$  denota: 1) un átomo de hidrógeno, ó 2) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono.  $\text{R}^4$  denota: 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, 3) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 4) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 5) un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, o 6) un heteroanillo mono-, di-, ó tri-cíclico de 3 a 15 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, de 1 a 3 átomos de oxígeno, y/o de 1 a 3 átomos de azufre.  $\text{R}^5$  denota: 1) un átomo de hidrógeno, 2) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, 3) un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, 4) un grupo alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por un grupo cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, ó 5) un grupo fenilo que puede estar sustituido por 1 a 3 sustituyentes. En el grupo  $\text{R}^3$ , se prefiere un átomo de hidrógeno. En el grupo  $\text{R}^4$ , se prefieren metilo, etilo, ciclopropilo,

A

ciclobutilo, o ciclopentilo. Los compuestos de la Patente Japonesa Número JP-2002-20386-A se mencionan por tener una actividad inhibidora de PDE4, y por ser útiles en la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias y de muchas otras enfermedades.

Las 1,3-dimetil-4-(aril-amino)-pirazolo-[3,4-b]-piridinas con un sustituyente 5-C(O)NH<sub>2</sub> similares o idénticas a aquéllas de la Patente Japonesa Número JP-2002-20386-A, se dieron a conocer como inhibidores de PDE4 oralmente activos, por los autores de Ono Pharmaceutical Co. en: H. Ochiai y colaboradores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, publicación del 5 de enero de 2004, volumen 14(1), páginas 29-32 (disponible en o antes del 4 de diciembre del 2003 en la versión Web de la revista: "artículos en impresión"). Los documentos completos sobre estos y otros compuestos similares como inhibidores de PDE4 oralmente activos son: H. Ochiai y colaboradores, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12(15), 4089-4100 (que se menciona que ha estado disponible en línea desde el 20 de junio del 2004), y H. Ochiai y colaboradores, *Chem. Pharm. Bull.*, 2004, 52(9), 1098-1104 (que se menciona que se ha publicado en línea el 15 de junio de 2004).

La Patente Europea Número EP 0,076,035 A1 (ICI Americas) da a conocer derivados de pirazolo-[3,4-b]-piridina como depresores del sistema nervioso central, útiles como tranquilizantes o como agentes atarácticos para el alivio de ansiedad y estados de tensión.

J. W. Daly y colaboradores, *Med. Chem. Res.*, 1994, 4, 293-

306, y D. Shi y colaboradores, *Drug Development Research*, 1997, 42, 41-56, dan a conocer una serie de derivados de ácido 1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílico 4-(amino)-sustituido, incluyendo el 4-ciclopentil-amino-1-metil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxilato de etilo, y sus afinidades y actividades antagonistas en los receptores de adenosina A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub>, y el último documento da a conocer sus afinidades en diferentes sitios de enlace del canal del receptor de GABA<sub>A</sub>. S. Schenone y colaboradores, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11, 2529-2531, y F. Bondavalli y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 2002, Volumen 45 (Publicación del 22, 24 de octubre de 2002, alegadamente publicada en la Web el 09/24/2002), páginas 4875-4887, dan a conocer una serie de etil-ésteres del ácido 4-amino-1-(2-cloro-2-fenil-etil)-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílico como ligandos del receptor de adenosina A<sub>1</sub>.

La Publicación Internacional Número WO 02/060900 A2 parece dar a conocer, como antagonistas de MCP-1 para el tratamiento de trastornos o enfermedades alérgicas, inflamatorias, o autoinmunes, una serie de compuestos heterocíclicos bicíclicos con un sustituyente-C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, incluyendo las isoxazolo-[5,4-b]-piridinas y las 1H-pirazolo-[3,4-b]-piridinas (denominadas como pirazolo-[5,4-b]-piridinas), con el grupo -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> como el sustituyente 5, y opcionalmente sustituidas en las posiciones 1, 3, 4, y/o 6. Se alega que los compuestos heterocíclicos bicíclicos con un sustituyente-C(O)NH<sub>2</sub> en lugar del sustituyente -C(O)-NR<sup>4</sup>-C(O)-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO

02/060900 como intermediarios en la síntesis de los compuestos sustituidos por  $-C(O)-NR^4-C(O)-NR^5R^6$ . Ver también la Publicación Internacional Número WO 02/081463 A1 para conocer antagonistas de MCP-1 similares.

5 La Publicación Internacional Número WO 00/15222 (Bristol-Myers Squibb) da a conocer, entre otras, las pirazolo-[3,4-b]-piridinas, que tienen, entre otras cosas, un grupo  $C(O)-X_1$  en la posición 5, y un grupo  $E_1$  en la posición 4 del sistema del anillo. Entre otras cosas, por ejemplo,  $X_1$  puede ser  $-OR_9$ ,  $-N(R_9)(R_{10})$  ó  
10  $-N(R_5)(-A_2-R_2)$ , y  $E_1$  puede ser, por ejemplo,  $-NH-A_1$ -cicloalquilo, cicloalquilo sustituido por  $-NH-A_1$ , ó  $-NH-A_1$ -heterociclo; en donde  $A_1$  es un puente de alquileo o de alquileo sustituido de 1 a 10 átomos de carbono, y  $A_2$  puede ser, por ejemplo, un enlace directo, o un  
15 puente de alquileo o de alquileo sustituido de 1 a 10 átomos de carbono. Se da a conocer que los compuestos son útiles como inhibidores de la fosfodiesterasa cGMP, en especial PDE tipo V, y en el tratamiento de diferentes condiciones asociadas con cGMP, tales como disfunción eréctil. Parece que en la Publicación Internacional Número WO 00/15222,  
20 no se dan a conocer compuestos con un grupo cicloalquilo o heterociclo directamente unido a  $-NH-$  en la posición 4 del sistema de anillo de pirazolo-[3,4-b]-piridina, y/o, que tengan una actividad inhibidora de PDE4.

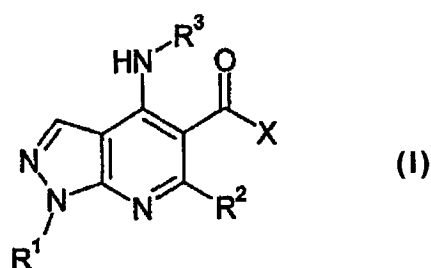
G. Yu y colaboradores, *J. Med Chem.*, 2001, 44, 1025-1027, dan a conocer algunas 4-[(3-cloro-4-metoxi-bencil)-amino]-pirazolo-  
25 piridin-5-carboxamidas como inhibidores selectivos de PDE5.

df

H. de Mello, A. Echevarria, y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 2004, 47(22), 5427-5432, que se cree que ha publicado en línea en o antes del 21 septiembre de 2004, dan a conocer los ésteres 3-metil-ó 3-fenil-4-anilino-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxílicos como fármacos potenciales contra *Leishmania*.

La Solicitud de Patente Pendiente Número PCT/EP2003/014867, presentada el 19 de diciembre del 2003 a nombre de Glaxo Group Limited, publicada el 8 de julio de 2004 como la Publicación Internacional Número WO 2004/056823 A1, da a conocer y reivindica compuestos de pirazolo-[3,4-b]-piridina o sales de los mismos, con un grupo 4-NR<sup>3</sup>R<sup>3a</sup> (R<sup>3a</sup> es de preferencia H), y con un grupo Het en la posición 5 de la pirazolo-[3,4-b]-piridina, en donde Het normalmente es un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido de 5 miembros. La Solicitud de Patente Número PCT/EP2003/014867 (Publicación Internacional Número WO 2004/056823 A1) también da a conocer el uso de estos compuestos como inhibidores de PDE4, y para el tratamiento y/o la profilaxis de, entre otras, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, o rinitis alérgica.

La Solicitud de Patente Pendiente Número PCT/EP03/11814, presentada el 12 de septiembre de 2003 a nombre de Glaxo Group Limited, publicada el 25 de marzo de 2004 como la Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2, da a conocer compuestos de pirazolo-[3,4-b]-piridina, o sales de los mismos, con un grupo 4-NHR<sup>3</sup> y un grupo 5-C(O)-X, de acuerdo con esta Fórmula (I):



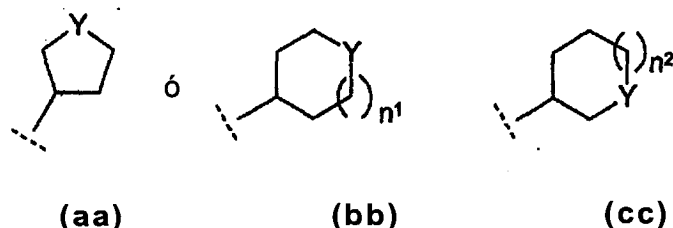
5 en donde:

$R^1$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$  ó  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2$ -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

10  $R^2$  es un átomo de hidrógeno (H), metilo, o fluoro-alquilo de 1 átomo de carbono;

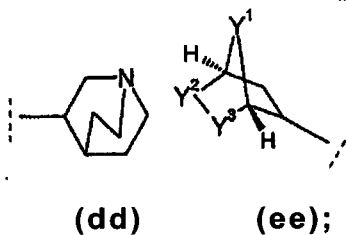
$R^3$  es cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, o cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono mono-insaturado opcionalmente sustituido, o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb), ó (cc):

15



20 en donde  $n^1$  y  $n^2$  son independientemente 1 ó 2; y en donde Y es O, S,  $\text{SO}_2$ , ó  $\text{NR}^{10}$ ; en donde  $R^{10}$  es un átomo de hidrógeno (H), alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})$ -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono,  $\text{C}(\text{O})$ -fluoro-alquilo de 1 átomo de carbono, ó  $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;

25 ó  $R^3$  es un grupo bicíclico (dd) ó (ee):



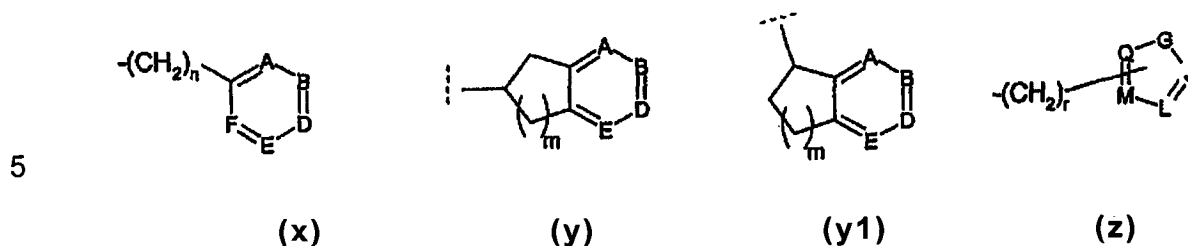
5 y en donde X es  $\text{NR}^4\text{R}^5$  u  $\text{OR}^{5a}$ .

En la Solicitud de Patente Número PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2),  $\text{R}^2$  es un átomo de hidrógeno (H); alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; fluoro-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; ó alquilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido por un sustituyente  $\text{R}^{11}$ .

En la Solicitud de Patente Número PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2),  $\text{R}^5$  puede ser: un átomo de hidrógeno (H); alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; fluoro-alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un grupo alquilo de 1 a 2 átomos de carbono;  $-(\text{CH}_2)_n^4$ -cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido, en la fracción  $-(\text{CH}_2)_n^4$ , o en la fracción de cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, por un grupo alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, en donde  $n^4$  es 1, 2, ó 3; alquilo de 2 a 6 átomos de carbono sustituido por uno o dos sustituyentes independientes  $\text{R}^{11}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{11}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-\text{CHR}^{19}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;  $-\text{CHR}^{19}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ ;  $-\text{CHR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{SO}_2-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ ; ó  $-(\text{CH}_2)_n^{12}-\text{CN}$ ;  $-(\text{CH}_2)_n^{13}-\text{Het}$ ; o fenilo opcionalmente sustituido.

25 De una manera alternativa, en la Solicitud de Patente Número

PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2),  $R^5$  puede tener la sub-fórmula (x), (y), (y1), ó (z):



en donde, en la sub-fórmula (x),  $n = 0, 1, \text{ ó } 2$ ; en la sub-fórmula (y) y (y1),  $m = 1 \text{ ó } 2$ ; y en la sub-fórmula (z),  $r = 0, 1, \text{ ó } 2$ ; y en donde, en las sub-fórmulas (x) y (y) y (y1), ninguno, uno, o dos de A, B, D, E, y F, son independientemente nitrógeno u óxido de nitrógeno ( $N^+-O^-$ ), en el entendido de que no más de uno de A, B, D, E, y F es óxido de nitrógeno, y los restantes de A, B, D, E, y F son independientemente CH ó  $CR^6$ ; y en el entendido de que, cuando  $n$  es 0 en la sub-fórmula (x), entonces uno o dos de A, B, D, E, y F son independientemente nitrógeno u óxido de nitrógeno ( $N^+-O^-$ ), y no más de uno de A, B, D, E, y F es óxido de nitrógeno.

En la Solicitud de Patente PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2), cada  $R^6$ , independientemente de cualquier otro  $R^6$  presente es: un átomo de halógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; fluoro-alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;  $-C(O)R^{16a}$ ;  $-C(O)OR^{30}$ ;  $-S(O)_2-R^{16a}$ ;  $R^{16a}-S(O)_2-NR^{15a}$ ;  $R^7R^8N-S(O)_2$ ; alquilo de 1 a 2 átomos de carbono- $C(O)-R^{15a}N-S(O)_2$ ; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono- $S(O)$ -;  $Ph-S(O)$ -;  $R^7R^8N-CO$ -;

-NR<sup>15</sup>-C(O)R<sup>16</sup>; R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N; OH; alcoxi-metilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi-etilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; alquilo de 1 a 2 átomos de carbono-S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>15a</sup>-CH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>30</sup>; -CH<sub>2</sub>-C(O)-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>; -CH<sub>2</sub>-NR<sup>15a</sup>-C(O)-alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14</sup>-Het<sup>1</sup>, en donde n<sup>14</sup> es 0 ó 1; ciano (CN); Ar<sup>5b</sup>; o fenilo, piridinilo, o pirimidinilo, en donde el fenilo, piridinilo, o pirimidinilo están de manera independiente opcionalmente sustituidos por uno o dos de flúor, cloro, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1 átomo de carbono, alcóxilo de 1 a 2 átomos de carbono, o fluoro-alcóxilo de 1 átomo de carbono; o dos R<sup>6</sup> adyacentes tomados juntos pueden ser -O-(CMe<sub>2</sub>)-O- u -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub><sup>14</sup>-O-, en donde n<sup>14</sup> es 1 ó 2.

Los compuestos de pirazolo-[3,4-b]-piridina de la Fórmula (I), y las sales de los mismos, dados a conocer en la Solicitud de Patente Número PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024728 A2), se dan a conocer como inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE4), y por ser útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de una variedad de enfermedades/condiciones, en especial enfermedades inflamatorias y/o alérgicas en mamíferos, tales como seres humanos, por ejemplo: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (por ejemplo, bronquitis crónica y/o enfisema), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, granuloma eosinofílico, psoriasis, artritis reumatoide, choque séptico, colitis ulcerativa, enfermedad de

Crohn, lesión por reperfusión del miocardio y del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos, esclerosis múltiple, deterioro cognoscitivo (por ejemplo, en un trastorno neurológico), depresión, o dolor. La Solicitud de Patente Número PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número <sup>EP 1539753</sup> WO 2004/024278 A2) <sup>no es antecedente.</sup> menciona que los compuestos de la Fórmula (I) y/o sus composiciones farmacéuticas, se pueden administrar mediante administración oral, parenteral, inhalada (tópicamente al pulmón), o nasal. Sin embargo, no se da a

10 conocer el uso de los compuestos de pirazolo-[3,4-b]-piridina mediante administración tópica externa.

También, la Solicitud de Patente Número PCT/EP03/11814 (Publicación Internacional Número WO 2004/024278 A2), no da a conocer compuestos específicos de pirazolo-[3,4-b]-piridina que

15 tengan un grupo  $\text{NHR}^3$  en la posición 4, en donde  $\text{R}^3$  sea un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido de la sub-fórmula (aa), (bb), ó (cc), y en donde Y sea  $\text{NR}^{10}$ , en donde  $\text{R}^{10}$  es  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ .

La Publicación Internacional Número WO 2004/024278 se ha revisado, y la Publicación Internacional Número WO 2004/056823 se

20 menciona en *Expert Opin. Ther. Patents*, 2005 (edición de enero), 15(1), 111-114.

### La Invención

Ahora hemos descubierto un nuevo compuesto de pirazolo-[3,4-b]-piridina que, de acuerdo con las mediciones actuales, es un

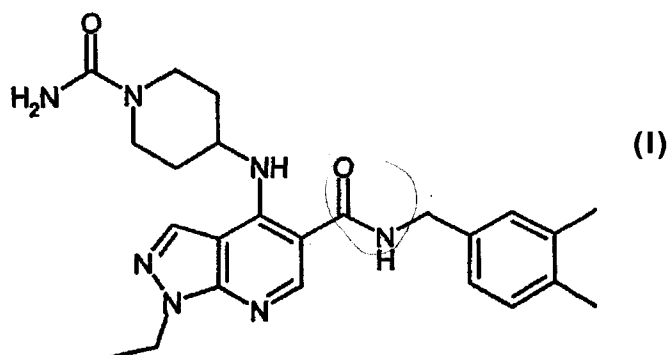
25 potente inhibidor de la enzima fosfodiesterasa tipo IV (PDE4),

WO 0015222

subtipos B (PDE4B) y D (PDE4D), que inhibe la PDE4 en un ensayo de sangre entera (WB), y que parece inhibir la enzima PDE4B más fuertemente de lo que inhibe las enzimas PDE3 ó PDE5. A partir de una prueba preliminar, el compuesto parece ser capaz de utilizarse mediante administración tópica externa en el tratamiento y/o la profilaxis de dermatitis atópica: el compuesto (como una base libre) parece reducir la inflamación en un modelo de cerdo que induce una lesión inflamatoria de la piel, que se cree que es generalmente similar a la que se presenta en la dermatitis atópica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona la 4-[[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino}-N-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxamida o una sal de la misma, en particular una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

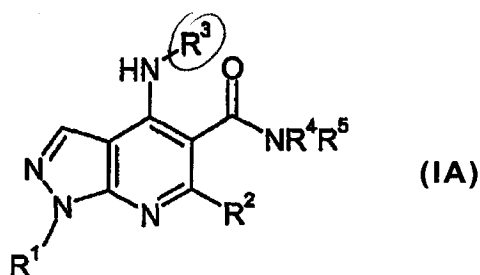
Este compuesto o sal de la presente invención, es el compuesto de la Fórmula (I):



o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Este compuesto de la Fórmula (I) o una sal del mismo, es un compuesto de la Fórmula (IA) o una sal del mismo (en particular, una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo):



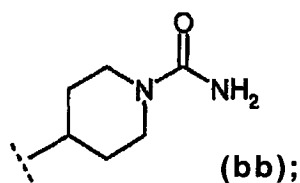
5

en donde:

R¹ es etilo;

R² es un átomo de hidrógeno (H);

R³ es un grupo N-amino-carbonil-piperidinilo de la sub-fórmula  
 10 (bb), que no está sustituido sobre un átomo de carbono del anillo:



R⁴ es un átomo de hidrógeno (H);

15 y R⁵ es (3,4-dimetil-fenil)-metilo.

El compuesto de 4-[[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino]-N-  
 [(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-  
 carboxamida, se puede denominar de una manera alternativa como  
 4-[[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino]-5-[[[(3,4-dimetil-fenil)-  
 20 metil]-amino-carbonil-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridina.

En una modalidad actualmente preferida, el compuesto de la  
 Fórmula (I) o la sal del mismo, comprende (por ejemplo, consiste  
 esencialmente en, o es) el compuesto de la Fórmula (I), es decir,  
 comprende (por ejemplo, consiste esencialmente en, o es) la forma  
 25 de "base libre".

10

Por consiguiente, en una modalidad actualmente preferida, la invención proporciona la 4-[[1-(amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino]-N-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxamida. Ésta es la forma de "base libre".

5           Debido a su uso potencial en medicina, las sales del compuesto de la Fórmula (I) de preferencia son farmacéuticamente aceptables. La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir adecuadamente (por ejemplo, puede consistir esencialmente en, o puede ser) una sal de adición de ácido.

10           Se cree que se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) con un ácido adecuado (por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico), por ejemplo con un ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, con un ácido inorgánico u  
15           orgánico) que tenga una pKa de 2 ó menos, tal como con un ácido farmacéuticamente aceptable que tenga una pKa de 1.5 ó menos. Por ejemplo, se cree que se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable mediante la combinación de un compuesto de la Fórmula (I) con ácido bromhídrico, clorhídrico,  
20           sulfúrico, nítrico, fosfórico, p-toluen-sulfónico, bencen-sulfónico, metan-sulfónico, etan-sulfónico, o naftalen-sulfónico (tal como 2-naftalen-sulfónico). Por ejemplo, (se cree que) se puede formar una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en un solvente adecuado, tal como en un solvente orgánico o en un solvente  
25           acuoso/orgánico mixto, para dar la sal que normalmente se aísla, por

ejemplo, mediante cristalización y filtración (por ejemplo, a una gran escala), o mediante evaporación (por ejemplo, a una pequeña escala).

Por ejemplo, se cree que una sal de adición de ácido  
5 farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula (I) puede comprender (por ejemplo, puede consistir esencialmente en, o puede ser) una sal de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, p-toluen-sulfonato, bencen-sulfonato, metan-sulfonato, etan-sulfonato, o naftalen-sulfonato (por ejemplo, 2-naftalen-sulfonato). La sal puede  
10 comprender en particular (por ejemplo, puede consistir esencialmente en, o puede ser (una sal de clorhidrato (por ejemplo, la sal de monoclóridrato) del compuesto de la Fórmula (I).

Por consiguiente, en una modalidad, la invención proporciona la sal de clorhidrato (por ejemplo, la sal de monoclóridrato) del  
15 compuesto de la Fórmula (I). Es decir, en esta modalidad, la invención proporciona el clorhidrato (por ejemplo, el monoclóridrato) de 4-{{1-(amino-carbonil)-4-piperidinil}-amino}-N-[(3,4-dimetil-fenil)-metil]-1-etil-1H-pirazolo-[3,4-b]-piridin-5-carboxamida.

20 Se pueden utilizar otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la invención, y se incluyen dentro del alcance de esta invención.

La invención incluye, dentro de su alcance, todas las posibles formas estequiométricas y no estequiométricas de las sales del  
25 compuesto de la Fórmula (I).

77

17

También se incluyen dentro del alcance de la invención, todas las formas del compuesto y/o sales de la invención, tales como solvatos, hidratos, y/o complejos.

5 Ciertas sales incluidas en la presente invención pueden estar presentes o no como isómeros. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todos los isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, y mezclas de los mismos.

10 Algunos de los grupos incluidos en el compuesto de la Fórmula (I) o sus sales, pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye, dentro de su alcance, todas estas formas tautoméricas, incluyendo mezclas.

15 El compuesto o la sal de la invención puede estar presente en una forma aislada y/o en forma sólida. De acuerdo con una modalidad opcional de la invención, el compuesto o la sal de la invención está presente en una forma cristalina (por ejemplo, cuando menos el 90 por ciento molar del compuesto o la sal está en una forma cristalina).

20 El compuesto de la Fórmula (I) tiene un peso molecular de aproximadamente [449 a 450]. El peso molecular se requiere aquí a aquél del compuesto en "base libre" no solvatada, es decir, excluyendo cualquier peso molecular contribuido por cualesquiera sales de adición, moléculas de solvente (por ejemplo, agua), etc.

#### **Rutas Sintéticas del Proceso**

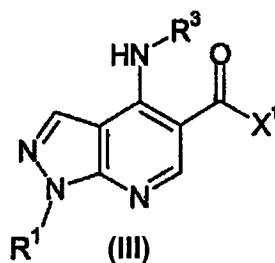
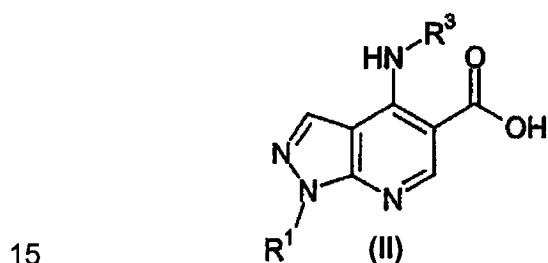
25 Se cree que los siguientes procesos se pueden utilizar para hacer el compuesto de la Fórmula (I), que es el compuesto de la

18

Fórmula (IA), como se define anteriormente en la presente.  $R^1$  es etilo,  $R^2$  es H, y  $R^3$  es como se define anteriormente, en toda la memoria descriptiva.

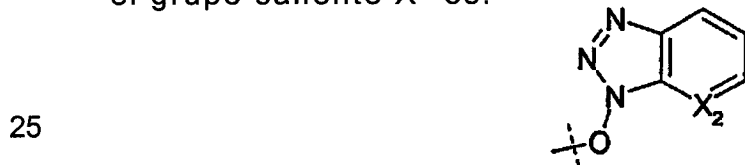
### Proceso A

5 Con el fin de formar el compuesto de la Fórmula (I), que es el compuesto de la Fórmula (IA), un ácido carboxílico de la Fórmula (II) se puede convertir en un compuesto activado de la Fórmula (III), en donde  $X^1$  = un grupo saliente que puede ser sustituido por una amina (como se define más adelante), y subsecuentemente el compuesto  
10 activado se puede hacer reaccionar con una amina de la fórmula  $NHR^4R^5$ .



Por ejemplo, el compuesto activado (el compuesto de la Fórmula (III)) puede ser el cloruro de ácido. Éste se puede formar a partir del ácido carboxílico (II), por ejemplo mediante la reacción con cloruro de tionilo, ya sea en un solvente orgánico, tal como  
20 cloroformo, o bien sin solvente.

De una manera alternativa, el compuesto activado (el compuesto de la Fórmula (III)) puede ser un éster activado, en donde el grupo saliente  $X^1$  es:



$X_2 = CH \text{ ó } N$ .

El último compuesto activado de la Fórmula (III) se puede formar a partir del ácido carboxílico (II), mediante cualquiera de:

(a) Mediante la reacción del ácido carboxílico con una carbodi-imida, tal como EDC (1-etil-3-(3'-dimetil-amino-propil)-carbodi-imida), o una sal de la misma, por ejemplo la sal de clorhidrato, de preferencia seguida por la reacción del producto resultante con 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt); llevándose a cabo la reacción (a) normalmente en la presencia de un solvente (por ejemplo, anhídrido), tal como dimetil-formamida (DMF) o acetonitrilo, y/o usualmente en la presencia de una base, por ejemplo una base de amina orgánica terciaria, tal como di-isopropil-etil-amina ( $iPr_2NEt$  = DIPEA), y/o usualmente a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C), y/o, por ejemplo, bajo condiciones anhidras, o:

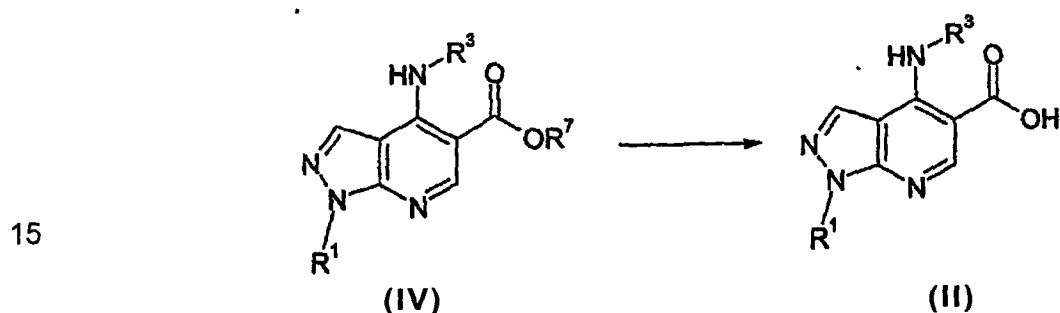
(b) Mediante la reacción con tetrafluoro-borato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (TBTU), o hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HATU), en la presencia de una base, por ejemplo una base de amina orgánica terciaria, tal como di-isopropil-etil-amina ( $iPr_2NEt$  = DIPEA), y usualmente en la presencia de un solvente, tal como dimetil-formamida (DMF) o acetonitrilo, y/o, por ejemplo, bajo condiciones anhidras, y/o usualmente a temperatura ambiente (por ejemplo, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C).

Los compuestos de la Fórmula (II) se pueden preparar mediante la hidrólisis de un éster de la Fórmula (IV), en donde  $R^7$  es

alquilo, tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo. Por ejemplo, este procedimiento puede involucrar la reacción del (IV) con cualquiera de:

(a) Una base, por ejemplo hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o hidróxido de litio, en un solvente, por ejemplo en un solvente acuoso (por ejemplo, un solvente acuoso que comprenda una mezcla de agua y un solvente orgánico miscible en agua), tal como etanol acuoso o dioxano acoso, o

(b) Un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un solvente, por ejemplo en un solvente acuoso, tal como en dioxano acuoso:

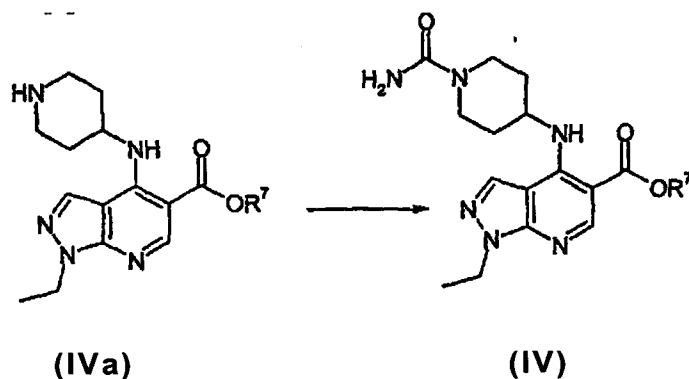


La invención también proporciona, en un aspecto, un compuesto de la Fórmula (II), y en otro aspecto, un compuesto de la Fórmula (IV), como se definen en la presente.

20 El compuesto de la Fórmula (IV) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (IVa), o una sal del mismo (por ejemplo, la sal de clorhidrato del mismo), con un reactivo formador de urea capaz de convertir el grupo (4-piridinil)-amino del compuesto de la Fórmula (IVa), en un grupo [(1-amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino:

25

5



El reactivo formador de urea puede ser isocianato de bencilo (seguido posteriormente por la desbencilación, por ejemplo, desbencilación reductiva), o de preferencia el reactivo formador de urea es isocianato de tri-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-sililo, tal como isocianato de tri-(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-sililo, de preferencia isocianato de trimetil-sililo.

La reacción del compuesto (IVa) o la sal del mismo, para obtener el compuesto de la Fórmula (IV), se puede llevar a cabo en la presencia de una base, tal como N,N-di-isopropil-etil-amina ( $iPr_2NEt = DIPEA$ ), por ejemplo en más de un equivalente molar, comparándose con el número de moles del (IVa), o de la sal. La reacción opcionalmente se lleva a cabo a temperatura ambiente, o mediante calentamiento a reflujo.

La reacción del compuesto (IVa), o la sal del mismo, para obtener el compuesto (IV), se puede llevar a cabo en un solvente orgánico, no siendo de preferencia el solvente un sistema o mezcla de solventes acuosos-orgánicos. El solvente orgánico puede ser opcionalmente tetrahidrofurano (THF). Sin embargo, aunque el

82

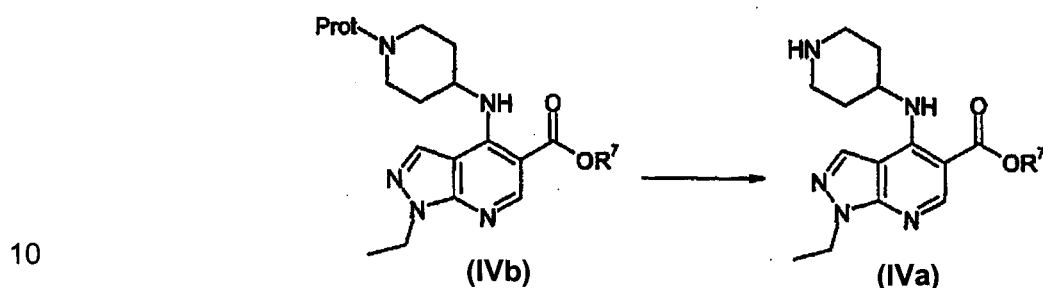
82

tetrahidrofurano parece funcionar al principio de una manera satisfactoria a una escala de aproximadamente 4 gramos (ver el Intermediario 4,  $R^7$  = etilo, sal de HCl del (IVa)), a primera vista parece que el rendimiento podría reducirse cuando se escale la  
5 reacción hacia arriba, por ejemplo hasta aproximadamente 33.5 gramos (ver la primera mitad del Intermediario 4A,  $R^7$  = etilo, sal de HCl del (IVa)). Parece que está limitada la solubilidad de la sal de HCl del (IVa) en tetrahidrofurano. Por consiguiente, de preferencia, la reacción del compuesto (IVa) o la sal, para obtener el compuesto  
10 (IV), se lleva a cabo en un solvente orgánico solubilizante, que comprenda (por ejemplo, que consista esencialmente en, o que sea) un solvente orgánico capaz de disolver el compuesto de la Fórmula (IVa) o la sal del mismo (cualquiera que se utilice) hasta un grado sustancialmente mayor que con el tetrahidrofurano. Por ejemplo, el  
15 solvente orgánico solubilizante puede ser dicloro-metano (por ejemplo, a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo), o (probablemente) cloroformo. El dicloro-metano parece funcionar de una manera satisfactoria a una escala de aproximadamente 33.5 gramos, para  $R^7$  = etilo, y utilizando la sal de HCl del compuesto  
20 (IVa) (ver, por ejemplo, la segunda mitad del Intermediario 4A). (Ver también el Intermediario 4B). En la reacción, el compuesto (IVa) o la sal del mismo, de preferencia está sustancialmente completamente en solución, en lugar de estar cuando menos parcialmente en suspensión, en el solvente orgánico.

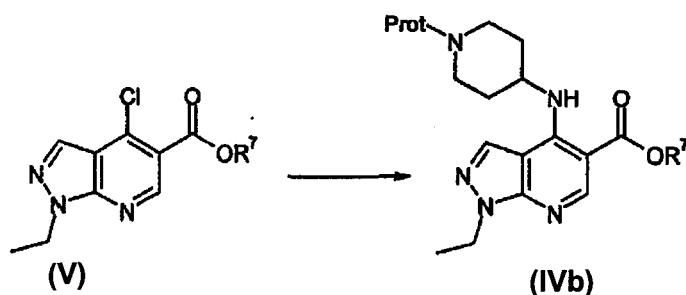
25 El compuesto (IVa), o la sal del mismo, se puede preparar a

83

partir del compuesto (IVb), en donde Prot es un grupo protector de nitrógeno, tal como (terbutiloxi)-carbonilo (Boc), mediante la desprotección del grupo protector de nitrógeno. La remoción del Boc se puede efectuar mediante condiciones ácidas adecuadas, tales como con cloruro de hidrógeno (por ejemplo, 4M) en 1,4-dioxano:



El compuesto (IVb), en donde  $R^7$  es etilo, y Prot es Boc, se puede preparar de acuerdo con un método, por ejemplo como se describe en el Intermediario 2 ó 2A en la presente, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (V) (ilustrada más adelante, en donde  $R^7 =$  etilo), con 4-amino-1-piperidín-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo (por ejemplo, comercialmente disponible en AstaTech, Filadelfia, EUA). La reacción opcionalmente se lleva a cabo en la presencia de una base, tal como trietil-amina o N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA), y/o en un solvente orgánico, tal como acetonitrilo. La reacción puede requerir de calentamiento, por ejemplo hasta aproximadamente 60-100°C (por ejemplo, aproximadamente 80-90°C), por ejemplo durante aproximadamente 16 a 18 horas:

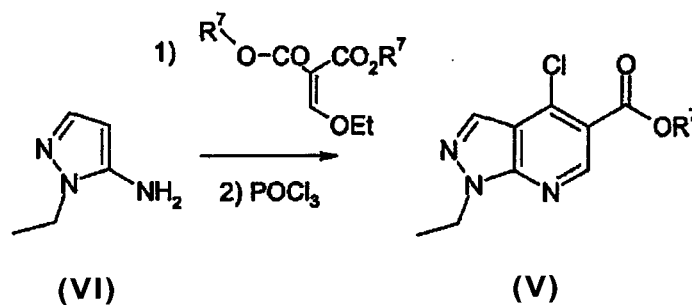


5

(R<sup>7</sup> = etilo) (en este caso, R<sup>7</sup> es Et, y Prot es Boc)

Para una preparación del compuesto de la Fórmula (V), en donde R<sup>7</sup> es etilo, ver, por ejemplo, el Intermediario 1 en la presente, y/o ver el Esquema 1 y el compuesto 12 en G. Yu y colaboradores, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 1025-1027. Por consiguiente, se puede preparar un compuesto de la Fórmula (V) mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VI) con, por ejemplo, etoximetilenmalonato de dietilo (en donde R<sup>7</sup> = Et), con calentamiento, seguida por la reacción con oxiclورو de fósforo, nuevamente con calentamiento (ver, por ejemplo, el Intermediario 1 posteriormente en la presente):

20



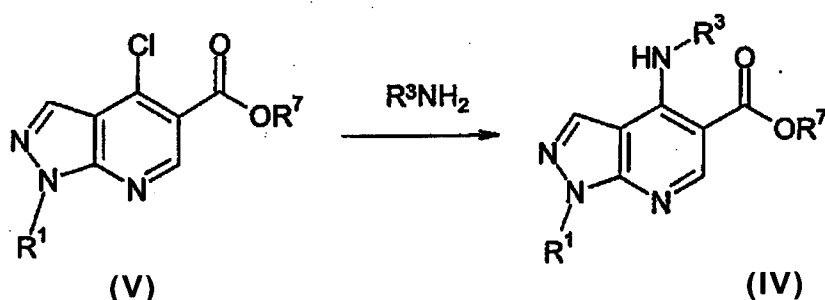
25

De acuerdo con una modalidad opcional alternativa del Proceso A, un compuesto de la Fórmula (IV), en donde R<sup>7</sup> es alquilo, tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo o etilo, se

prepara opcionalmente de acuerdo con un método, por ejemplo, como se describe en el Esquema 1 de Yu y colaboradores, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1025-1027, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (V) con una amina de la fórmula  $R^3NH_2$ . La reacción

5 opcionalmente se lleva a cabo en la presencia de una base, tal como trietil-amina ó N,N-di-isopropil-etil-amina, y/o en un solvente orgánico, tal como etanol, dioxano, o acetonitrilo. La reacción puede requerir de calentamiento, por ejemplo hasta aproximadamente 60-100°C, por ejemplo hasta aproximadamente 80-90°C:

10



15 En otra modalidad alternativa del Proceso A, el sustituyente de 4-cloro en el compuesto de la Fórmula (V) puede ser reemplazado por un átomo de bromo o de yodo, o por otro grupo saliente adecuado que se pueda desplazar mediante una amina de la fórmula  $R^3NH_2$ . Por ejemplo, el grupo saliente puede ser un grupo alcoxi-

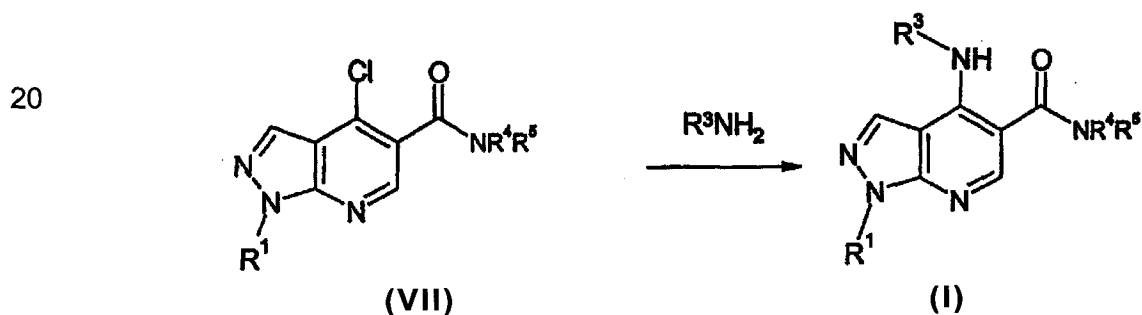
20  $OR_{35}$ , tal como -O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono (en particular -OEt), o un grupo  $-OS(O)_2-R^{37}$ , en donde  $R^{37}$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono (por ejemplo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, tal como metilo), fluoro-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, fluoro-alquilo de 1 a 4

25 átomos de carbono ó fluoro-alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, tal

como  $\text{CF}_3$  ó  $\text{C}_4\text{F}_9$ ), o fenilo, en donde el fenilo está opcionalmente sustituido por uno o dos de, independientemente, alquilo de 1 a 2 átomos de carbono, halógeno, o alcoxilo de 1 a 2 átomos de carbono (tal como fenilo ó 4-metil-fenilo). La reacción se puede llevar a cabo con o sin solvente, y puede requerir de calentamiento.

### Proceso B

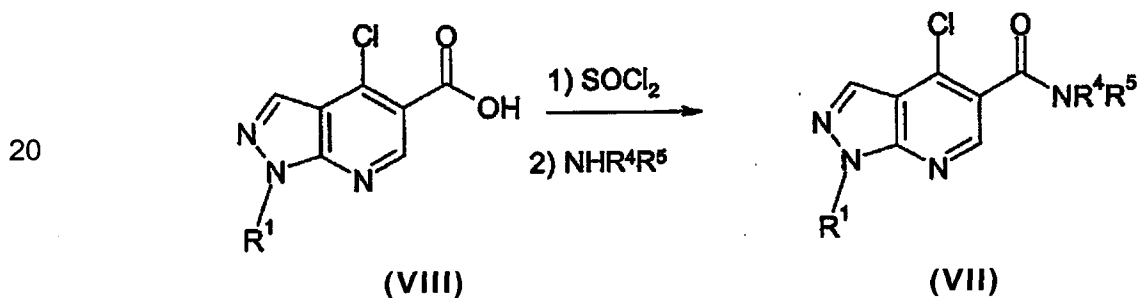
El compuesto de la Fórmula (I), que es el compuesto de la Fórmula (IA), se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII) con una amina de la fórmula  $\text{R}^3\text{NH}_2$  ó una sal (por ejemplo, la sal de HCl) de la misma. La reacción de preferencia se lleva a cabo en la presencia de una base, por ejemplo una base de amina orgánica terciaria, tal como trietil-amina ó N,N-diisopropil-etil-amina (DIPEA), y/o en un solvente orgánico, tal como etanol, tetrahidrofurano (THF), dioxano, o acetonitrilo. La reacción puede requerir de calentamiento, por ejemplo hasta aproximadamente  $60-100^\circ\text{C}$  o hasta aproximadamente  $80-90^\circ\text{C}$ , por ejemplo durante 8 a 72 ó 12 a 48 ó 24 a 48 horas (ver, por ejemplo, el Ejemplo 1A en la presente):



Para un ejemplo de la preparación de la sal de HCl de la amina de la fórmula  $\text{R}^3\text{NH}_2$  (clorhidrato de 4-amino-1-piperidin-

carboxamida), ver los Intermediarios 9 y 10 en la presente.

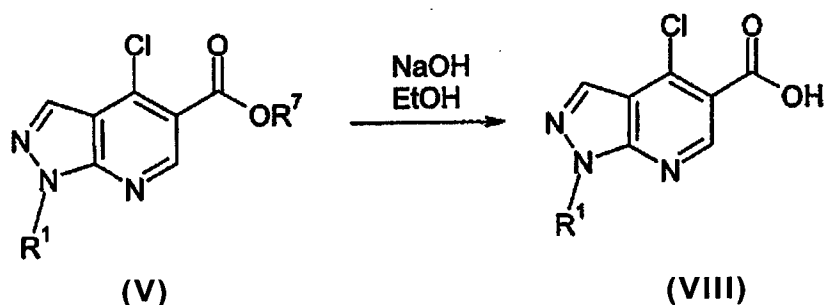
Los compuestos de la Fórmula (VII) se pueden preparar en un procedimiento de dos pasos (ver Bare y colaboradores, en *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 2561-2573). Este proceso involucra primero la  
5 reacción de un compuesto de la Fórmula (VIII) con cloruro de tionilo (u otro agente adecuado para formar un cloruro de ácido a partir de un ácido carboxílico), ya sea en un solvente orgánico, tal como cloroformo o tetrahidrofurano, o como una solución limpia, de preferencia bajo condiciones sustancialmente anhidras (por ejemplo,  
10 bajo una atmósfera de nitrógeno o de argón). Esta reacción puede requerir de calentamiento (por ejemplo, a reflujo). El intermediario de cloruro de ácido así formado puede o no aislarse. El paso 2 involucra la reacción del intermediario de cloruro de ácido resultante con una amina de la Fórmula  $R^4R^5NH$ , en un solvente orgánico tal como  
15 tetrahidrofurano o cloroformo, y también puede involucrar el uso de una base, tal como trietil-amina o di-isopropil-etil-amina (DIPEA). Ver, por ejemplo, los Intermediarios 7 y 8 en la presente:



El compuesto de la Fórmula (VIII) se puede preparar mediante la hidrólisis de un éster de la Fórmula (V) de acuerdo con el método  
25 descrito por Yu y colaboradores en *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 1025-

1027. Este procedimiento de preferencia involucra la reacción con una base, tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un solvente, por ejemplo en un solvente acuoso, tal como etanol acuoso o dioxano acuoso:

5



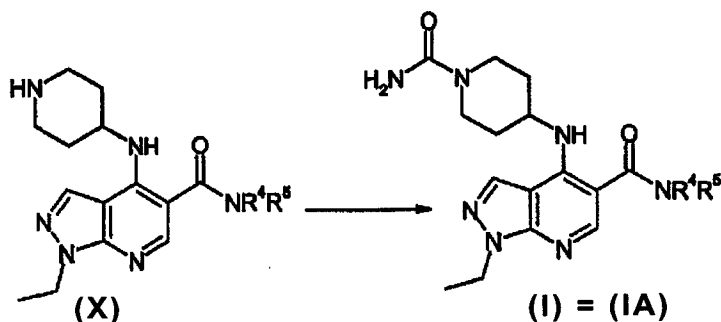
10

En una modalidad alternativa del Proceso B, el sustituyente de 4-cloro en el compuesto de la Fórmula (VII) puede ser reemplazado por un átomo de bromo o de yodo.

### Proceso C

Parece probable que el compuesto de la Fórmula (I) = (IA) se puede preparar de una manera alternativa mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (X) o una sal del mismo (por ejemplo, la sal de clorhidrato del mismo) con un reactivo formador de urea capaz de convertir el grupo (4-piperidinil)-amino del compuesto de la Fórmula (X), en un grupo [(1-amino-carbonil)-4-piperidinil]-amino:

20



25

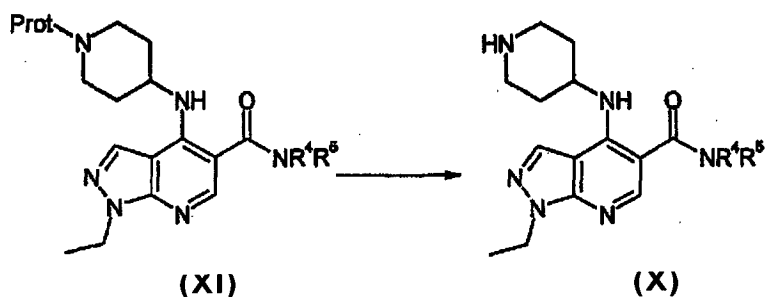
El reactivo formador de urea es opcionalmente isocianato de

89

bencilo (seguido posteriormente por la desbencilación, por ejemplo la desbencilación reductiva), o un isocianato de tri-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-sililo, tal como un isocianato de tri-(alquilo de 1 a 2 átomos de carbono)-sililo, de preferencia isocianato de trimetilsililo.

De una manera opcional, la reacción del compuesto (X) o de la sal del mismo, para obtener el compuesto (I) = (IA), se lleva a cabo en la presencia de una base de amina orgánica terciaria, tal como trietil-amina ó N,N-di-isopropil-etil-amina (DIPEA), por ejemplo en más de un equivalente molar de la base, comparándose con el número de moles de (X) o de la sal. La reacción se lleva a cabo opcionalmente a temperatura ambiente o a la temperatura de reflujo del solvente. De una forma opcional, la reacción del compuesto (X) o de la sal del mismo, para obtener el compuesto (I) = (IA), se lleva a cabo en un solvente orgánico, por ejemplo en un solvente que no sea un sistema o mezcla de solventes acuosos-orgánicos, por ejemplo un solvente orgánico tal como dicloro-metano (por ejemplo, a reflujo), o cloroformo.

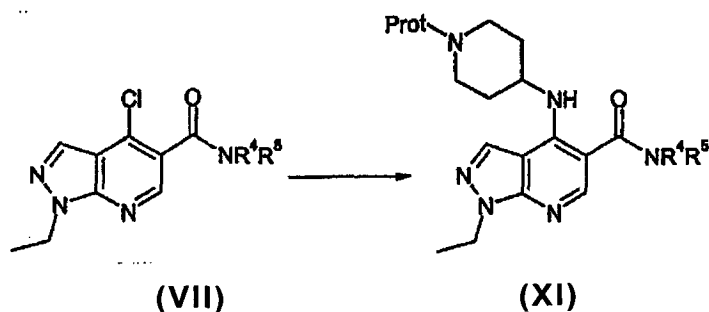
El compuesto (X) o la sal del mismo, opcionalmente se prepara a partir del compuesto de la Fórmula (XI), en donde Prot es un grupo protector de nitrógeno, tal como (terbutiloxi)-carbonilo (Boc), mediante la desprotección del grupo protector de nitrógeno. La remoción de Boc se puede efectuar mediante condiciones ácidas adecuadas, tales como cloruro de hidrógeno (por ejemplo, 4M) en 1,4-dioxano:



5

El compuesto de la Fórmula (XI), en donde Prot es (terbutiloxi)-carbonilo (Boc), se prepara opcionalmente mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula (VII) con 4-amino-1-piperidin-carboxilato de 1,1-dimetil-etilo. La reacción se lleva a cabo opcionalmente en la presencia de DIPEA, y/o en un solvente de acetonitrilo, y/o bajo calentamiento hasta aproximadamente 60-100°C (por ejemplo, de aproximadamente 80°C a 90°C), por ejemplo, durante aproximadamente 16 a 18 horas:

15

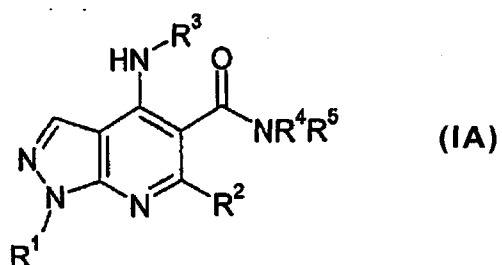


20

De una manera alternativa, el compuesto (XI) se prepara de manera opcional a partir del compuesto de 5-éster correspondiente (IVb), ilustrado anteriormente, por ejemplo, por medio del ácido 5-carboxílico correspondiente.

25

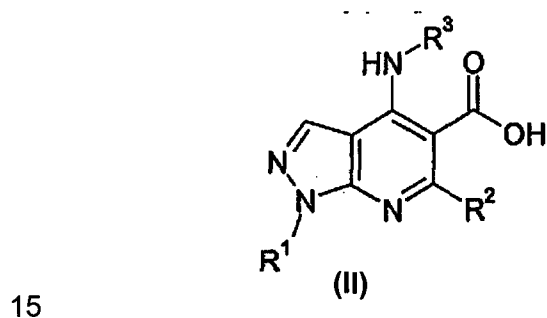
Por consiguiente, la presente invención también proporciona un método para la preparación de un compuesto de la Fórmula (I), que es la Fórmula (IA), o una sal del mismo:



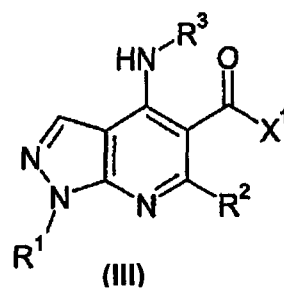
5

en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente, comprendiendo el método:

- (a) Convertir un compuesto de la Fórmula (II) en un compuesto activado de la Fórmula (III), en donde X<sup>1</sup> = un grupo saliente que puede ser sustituido por una amina:

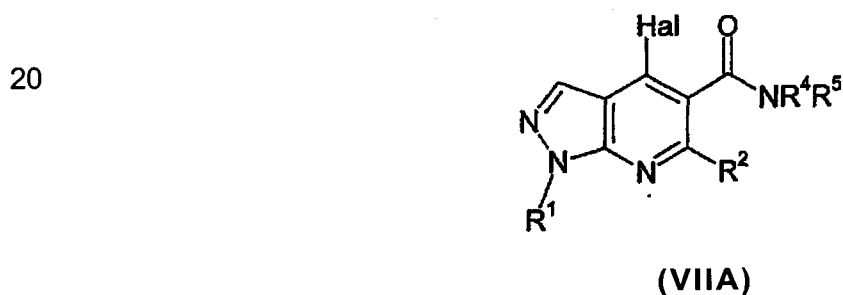


15



y subsecuentemente se hace reaccionar el compuesto activado de la Fórmula (III) con una amina de la fórmula R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH; ó

- (b) Hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (VIIA):



20

en donde Hal es un átomo de cloro, bromo, o yodo (tal como un ácido de bromo, o de preferencia un átomo de cloro),

25